

機関番号：34428

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590077

研究課題名(和文) 上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤に対する耐性シグナルの解析

研究課題名(英文) Study on resistance of lung cancer cells to inhibitor of EGF receptor tyrosine kinase

研究代表者

伊藤 文昭 (ITO FUMIAKI)

摂南大学・薬学部・教授

研究者番号：80111764

研究成果の概要(和文)：ゲフィチニブは非小細胞肺癌に対してがん縮小効果を示すが、その後、がん細胞は耐性を示すようになり臨床上的大きな問題となっている。本研究では、ゲフィチニブに高感受性のヒト非小細胞肺癌細胞PC-9から、EGFRチロシンキナーゼ特異的阻害剤AG1478に耐性の細胞を単離し、耐性機構の解析を行った。EGFRファミリー分子のErbB3発現量の減少により耐性となった耐性株と、MKP-1の発現上昇により耐性となった耐性株の分離に成功した。

研究成果の概要(英文)：Despite the dramatic efficacy of gefitinib and erlotinib in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with EGFR mutations, all patients ultimately develop resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs). A secondary mutation in EGFR (T790M) and MET amplification have been identified as major mechanisms of acquired resistance to EGFR-TKIs. However, it is still important to identify additional mechanisms of resistance and to overcome acquired resistance to EGFR-TKIs in NSCLC patients. We previously reported that EGFR-TKI AG1478 induces apoptosis in PC-9 cells, a gefitinib-sensitive human NSCLC cell line with a mutation (delE746-A750) in tyrosine kinase domain of their EGFR. In this study, we repeatedly treated PC-9 cells with a high concentration of AG1478 (500 nM) and isolated AG1478-resistant cell lines. Expression level of ErbB3 in these resistant cells was extremely low as compared with that of PC-9 cells. Furthermore, PC-9 cells became resistant to AG1478, when their ErbB3 expression was down-regulated by siRNA. Therefore, the apoptosis-inducing action of AG1478 was correlated with the expression level of ErbB3. These results indicate that ErbB3 served to couple EGFR to the cell survival pathway in PC-9 cells and that the resistant cells could find a way to effectively activate survival signaling independent of.

We next treated PC-9 cells with a lower concentration of AG1478 (50 nM) and isolated another series of AG1478-resistant cell lines. In PC-9 cells, AG1478 decreased the expression of the MAPK phosphatase-1 (MKP-1) and intensively stimulated phosphorylation of JNK. Further, AG1478 induced the accumulation of proapoptotic Bcl-2 family protein Bim in mitochondria. However, in the resistant cell lines, expression level of MKP-1 was still high after AG1478 treatment, and neither JNK phosphorylation nor accumulation of Bim was increased. These results indicate that translocation of Bim to mitochondria through the MKP-1/JNK pathway is critical for EGFR-TKI-induced apoptosis in PC-9 cells

and that continuous high-level expression of MKP-1 leads to resistance to EGFR-TKIs.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：細胞生物学

科研費の分科・細目：6803

キーワード：上皮増殖因子受容体、チロシンキナーゼ阻害剤、ゲフィチニブ、抗がん剤、抗がん剤耐性、非小細胞肺癌

1. 研究開始当初の背景

がんの薬物治療には細胞傷害性の抗がん剤が主に使用されているが、正常細胞にも傷害をもたらすことから、近年、がん細胞に対して特異性の高い種々の分子標的治療薬が注目されている。これら治療薬の中で、最も成功している例として、受容体型チロシンキナーゼ (TK) を標的とする上皮増殖因子受容体 (EGFR) 阻害剤を上げることができる。EGFR は、肺癌、頭頸部がん、子宮がん、乳がんなど多くの上皮性腫瘍で過剰発現がみられ、また、肺癌では高頻度に EGFR の活性型への変異がみついている。さらに、これらの EGFR の異常は多くの固形がんにおける予後不良および治療抵抗性の予測因子とされることから、EGFR はがん治療の標的分子の一つとなり、現在、EGFR を標的とした低分子 TK 阻害剤 (ゲフィチニブなど) やモノクローナル抗体 (セツキシマブなど) が抗がん剤として使用されている。ゲフィチニブは、劇的な腫瘍縮小効果が現れる患者がいる一方、全く効果がみられない患者もいることから、どのようにして治療効果の期待できる患者を見つけるかが大きな関心事であったが、EGFR の TK 特定領域の変異が治療効果と高い関連性を示すことが報告され、この問題解決に向け一歩前進したといえる。しかしながら、当初、腫瘍が縮小したにもかかわらず、効果がみられなくなる耐性の問題が依然として解決されず、ゲフィチニブをがんの分子標的治療薬として使用する上での大きな障害となっている。

2. 研究の目的

耐性の問題を解決するためにはゲフィチニブに対する耐性シグナルを明らかにし、そのシグナルを標的とする分子を捜すことが重要である。患者の組織を用いた耐性機構の

解析には限界があり、耐性シグナルの解析が容易な培養細胞を用いた系を併用することが必要である。これまでに、私たちの研究室では、EGFR 遺伝子のエキソン 19 の 15 塩基の欠失 (delE746-A750) によりゲフィチニブに感受性となったヒト非小細胞肺癌株 PC-9 を用いて、AG1478 (ゲフィチニブと同じように EGFR の TK を特異的に阻害する) の作用を調べてきたが、この過程で多くのゲフィチニブ耐性株の単離に成功している。本研究では、今までとは異なる方法でもゲフィチニブ耐性株を単離し、これらすべての耐性株を用いて多様な耐性シグナルの実体を明らかにすることを目指した。

3. 研究の方法

PC-9 細胞を 0.3×10^5 個/mL で 48 時間培養後、500 nM AG1478 で 48 時間処理した。生存している細胞を 0.5 個/穴の濃度で 96 穴プレートへ限界希釈し、再度 48 時間処理を行った。数日間培養後、さらに 48 時間処理した後、96 穴から 24 穴にスケールアップを行った。最後にもう一度処理を行い、生存している細胞を耐性株として単離し、R1-1 細胞および R2-1 細胞と名付けた。

R1-1、R2-1 細胞の単離に使用した AG1478 は高濃度であるため、EGFR チロシンキナーゼ以外の分子に対しても阻害作用を示すことが予想される。そこで、C-9 細胞を 500 nM より低い濃度の AG1478 で長時間処理することにより AG1478 に対する耐性細胞の単離を行った。PC-9 細胞を 50 nM AG1478 を含む 5% FBS/RPMI を用いて 0.7×10^5 個/mL でまいた。そのまま 50 nM AG1478 を含む培地で培養を続け、17 日後に AG1478 濃度を 75 nM に上げ、さらに 72 時間後、AG1478 濃度を 100 nM とし、さらに 24 時間後に生き残った細胞を AG1478 を含まない 5% FBS/RPMI を用いて

0.5 個/穴の濃度で 96 穴プレートへ限界希釈し、単離された耐性株、HP5R、HP10R、HP15R を研究に用いた。

4. 研究成果

AG1478 で R1-1 細胞および R2-1 細胞を処理し、その後、顕微鏡観察あるいは WST-8 法により生存を調べた結果、両細胞とも AG1478 に対して耐性であった。また、AG1478 で処理したときのカスパーゼ 3 の活性化も PC-9 では観察されたが、R1-1、R2-1 では見られなかった。

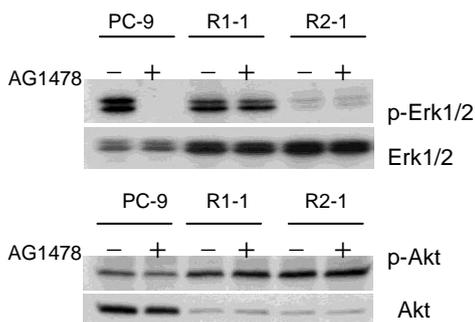


図1 Erk および Akt のリン酸化

次に PC-9 細胞および耐性株における EGFR およびその下流分子について解析した (図 1)。PC-9 細胞では EGF 処理なしでも EGFR のリン酸化や Erk1/2 のリン酸化が起きており、AG1478 で処理をすると、これらのリン酸化はいずれも阻害された。一方、耐性株では EGFR のリン酸化はほとんどみられず、Erk1/2 のリン酸化については親株と同様にみられたが、AG1478 による阻害は起きなかった。この結果から次の 2 点が考えられた。

- ① 耐性株では、PC-9 でみられたリガンド非依存的な EGFR のリン酸化が何らかの原因で起きないようになった。
- ② PC-9 では、AG1478 処理により EGFR のリン酸化を抑えると Erk のリン酸化が抑えられるので、Erk の活性化は EGFR の活性化を介しているが、耐性株では Erk の活性化は EGFR の活性化を介さずに起きていた。

近年、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤に対する耐性獲得機構は広く研究され、なかでも、高頻度で起こる獲得機構は EGFR のチロシンキナーゼドメインに起こる T790M のような 2 次的変異であるとの報告がある。単離した R1-1、R2-1 細胞の耐性獲得における 2 次的変異の関与を調べるため EGFR 塩基配列を変異の起こりやすいとされるエクソン 19-21 について解析した。PC-9、R1-1、R2-1 細胞においてエクソン 19 にみられる 15 塩基の小欠損

(del1746-750) は確認されたが、耐性を獲得した R1-1、R2-1 細胞において T790M のような 2 次的変異は確認できなかった。

次に、Erk の活性化が起こる経路を PC-9 細胞、耐性株を用いて調べた。PC-9 細胞の増殖・生存には EGFR ファミリー分子間の二量体形成 (EGFR と ErbB3) に始まる細胞内シグナル (Akt、Erk の活性化) が重要であることが報告されている。そこで、PC-9、R1-1、R2-1 細胞における、EGFR ファミリー分子の発現をウエスタンブロット法により調べた (図 2)。

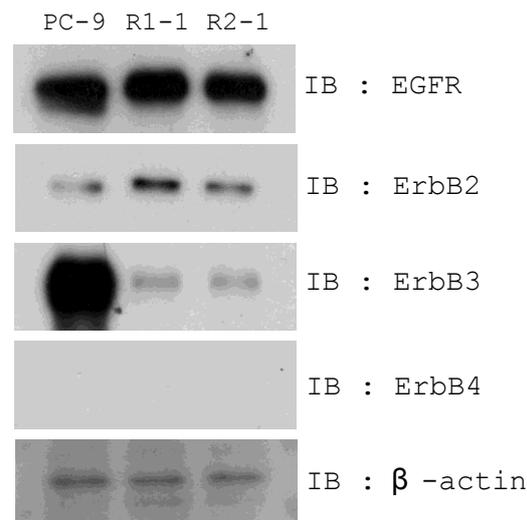


図2 EGFR ファミリーの発現量

EGFR および ErbB2 に関しては、PC-9 細胞と耐性細胞との間で発現量の違いはなかったが、ErbB3 は耐性株で著しい発現量の減少が起きていた。また、免疫沈降法により EGFR/ErbB3 二量体形成を調べたところ、PC-9 細胞のみでその形成が観察された。

耐性を獲得した原因として ErbB3 発現量の減少が考えられたので、PC-9 細胞における ErbB3 の発現を siRNA を用いて低下させたときの AG1478 に対する感受性を調べた。この結果、ErbB3 の発現を低下させると、AG1478 に対して抵抗性となることが明らかになった。R1-1、R2-1 では ErbB3 の発現量が著しく減少していることから、このことにより AG1478 に耐性になっている可能性が考えられた。耐性株では Erk の活性化や増殖シグナルが AG1478 により阻害されないことから、増殖シグナルが EGFR から他の経路へのスイッチングが起きた可能性が考えられるが、この増殖シグナルについては現在のところ不明である。

次に PC-9 細胞から低濃度の AG1478 を用いて単離した HP5R、HP10R、HP15R について解析をした結果、いずれの細胞も耐性であることが確認できた。HP5R、HP10R、HP15R のいずれの耐性株でも ErbB3 を含めた EGFR ファ

ミリー分子の発現量の変化は認められなかった。また、いずれの耐性細胞においても、PC-9 の場合と同様に EGFR のチロシンリン酸化が起きており、AG1478 で処理するとチロシンリン酸化は抑えられ、HP5R、HP10R、HP15R は R1-1、R2-1 とは異なる機構で耐性になっていることが示された。

AG1478 のような EGFR チロシンキナーゼ阻害剤は EGFR の ATP 結合部位に ATP と競合的に結合して EGFR のリン酸化を抑制することでシグナル伝達を遮断し、細胞の増殖、生存を阻害する。しかし、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤により阻害されると、アポトーシスが誘導されるシグナルの詳細については未だ解明されていない。当研究室において、PC-9 細胞を AG1478 で処理をすると MKP-1 (MAP Kinase Phosphatase-1) 発現量が減少し、JNK (c-Jun N-terminal Kinase) の活性化が促進され、この JNK の活性化によりミトコンドリアからのチトクロム c の放出、caspase-9、caspase-3 の活性化が誘導されることが示されている。また、MKP-1 を過剰発現させた細胞では JNK の活性化が起こらず、PC-9 細胞に比べ AG1478 感受性が低下することを明らかにしており、MKP-1、JNK 経路がアポトーシスの誘導に関与していると考えられる。

このことから、新しく単離した耐性株における耐性機構として MKP-1、JNK 経路が関与しているのではないかと考え、PC-9、HP5R、HP10R、HP15R 細胞の AG1478 処理による MKP-1 発現量の変化、さらに JNK リン酸化の変化を調べた (図 3)。

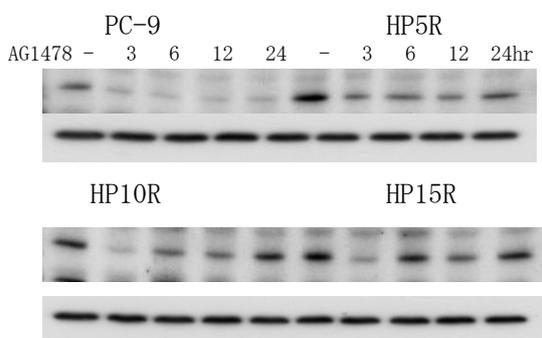


図 3 AG1478 処理による MKP-1 発現量変化

PC-9 細胞では AG1478 での 3 時間処理から 24 時間まで MKP-1 発現量の減少が確認できた。一方、HP5R、HP10R、HP15R 細胞の MKP-1 発現量は 3 時間の短時間 AG1478 で処理した場合は抑制されたが、その後は上昇をしてきた。MKP-1 発現量は少なくとも 2 つの経路で調節されており、一つの経路が耐性株では AG1478 によっても遮断されないようになっていると考えられる。

PC-9 細胞は AG1478 処理により時間依存的に JNK のリン酸化亢進が確認できた。HP5R 細胞では AG1478 3 時間処理で JNK リン酸化亢

進が確認できたが、その後リン酸化亢進は見られなかった。HP10R 細胞は AG1478 により JNK リン酸化の亢進が確認されたが、PC-9 細胞に比べてリン酸化亢進は弱かった。また、HP15R 細胞の AG1478 処理による JNK リン酸化亢進は確認されなかった (結果は示されていない)。

MKP-1 発現量は Erk1/2 リン酸化により調節されているという報告があることから、Erk1/2 の上流である MEK の阻害剤である PD98059 の MKP-1 発現量、JNK リン酸化に及ぼす影響を検討した。PC-9 細胞では 100 μM PD98059 3 時間処理により MKP-1 発現量の顕著な減少が確認でき、その発現抑制は 24 時間まで見られた。また、PD98059 処理により JNK リン酸化の亢進が確認でき、そのリン酸化亢進は 24 時間まで見られた (結果は示されていない)。以上の結果より MKP-1 の上流シグナルとして Erk1/2 が存在し、Erk1/2 は少なくとも 2 つの経路に分岐して MKP-1 の発現を調節していることが示唆された。

次に JNK リン酸化の下流分子について調べた。PC-9 細胞を AG1478 で処理した後、全細胞抽出液を用いて Bcl-2 ファミリータンパク質 (Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w、Mcl-1、Bim、Bad) の発現を調べたところ、Bim のみ発現量が増加し、他のタンパク質の発現量は変化しなかった (結果は示されていない)。PC-9 および耐性細胞を AG1478 で処理後、ミトコンドリア画分を調製して Bim 量を調べたところ、PC-9 細胞では量の増加が認められたが、耐性株では増加することはなかった。この結果、PC-9 細胞では AG1478 処理により MKP-1 の発現低下に続き、JNK リン酸化の亢進と Bim 量の増加が起きてアポトーシスが誘導されるが、耐性株では、これら一連の反応が起きないため AG1478 に耐性になったと考えられる。

ゲフィチニブなどの EGFR チロシンキナーゼ阻害剤を臨床の場で使用する際の問題点として、間質性肺炎などの副作用以外に耐性がある。ごくまれに投与から 3 年以上治療効果が続くこともあるが、ほとんどの場合、6-12 ヶ月までに耐性を生じ、がんの再発が起きる。薬剤耐性は全ての抗がん剤において重大な問題であり、p-糖タンパクによる薬剤排泄などが原因と言われている。ゲフィチニブに対する耐性機構としては、標的である EGFR のチロシンキナーゼドメインに存在する 790 番目のアミノ酸、スレオニンがメチオニンに変異する T790M や、肝細胞増殖因子 (Hepatocyte Growth Factor, HGF) の受容体である c-MET の過剰発現が広く知られているが、それ以外にも機構は様々であると言われている。耐性機構の解析は、有効患者の判断法、副作用の対処法と同様にゲフィチニブの臨床における治療効果の向上につながると考えられる。本研究では、EGFR チロシンキ

ナーゼ阻害剤に高感受性であるヒト非小細胞肺癌株から耐性株の単離を行い、従来から報告されている機構とは異なる機構により耐性を獲得することをヒトがん細胞株を用いて明らかにした。今後、耐性機構の詳細を明らかにすると共に、臨床サンプルを用いて今回、報告した耐性株と同様の機構でゲフィチニブに耐性となった患者の有無を調べる必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 17 件)

1. Y.Ishihara, K.Takeuchi, F.Ito, and N.Shimamoto: Dual regulation of hepatocyte apoptosis by reactive oxygen species: increases in transcriptional expression and decreases in proteosomal degradation of BimEL. *J Cell Physiol.* 226, 1007-16, 2011. 査読有
2. R.Oda, E.Funakoshi, K.Ozaki, K.Ogita, N.Shimizu, and F.Ito: High-level expression of Golsyn/Syntabulin in glandular epithelium and its role in the secretory process. *Journal of Epithelial Biology & Pharmacology*, 3, 49-60, 2010. 査読有
3. Okamoto, W., Arao, T., Nishio, K.(他 9 名、9 番目) TAK-701, a humanized monoclonal antibody to HGF, reverses gefitinib resistance induced by tumor-derived HGF in non-small cell lung cancer with an EGFR mutation. *Mol Cancer Ther*, 10, 2785-92, 2010. 査読有
4. Kasahara, K., Arao, T., Kimura, H., Nishio, K.(他 10 名、14 番目) Impact of serum HGF on treatment response to EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small-cell lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*, 16(18), 4616-24, 2010. 査読有
5. Takezawa, K., Nishio, K.(他 6 名、7 番目) Enhanced anticancer effects of the combination of BIBW2992 and thymidylate synthase-targeted agents in non-small cell lung cancer with the T790M mutation of epidermal growth factor receptor. *Mol Cancer Ther*, 9(6), 1647-56, 2010. 査読有
6. Takeda, M., Arao, T., Nishio, K.(他 5 名、7 番目) De novo resistance to EGFR-TKIs in EGFR mutation positive NSCLC patients. *J Thorac Oncol*, 5(3), 399-400, 2010. 査読有
7. Yoshida, T., Nishio, K.(他 8 名、7 番目) Effects of Src inhibitors on cell growth and epidermal growth factor receptor and MET signaling in gefitinib-resistant non-small cell lung cancer cells with acquired MET amplification. *Cancer Sci*, 101(1), 167-72, 2010. 査読有
8. F.Ito and K.Takeuchi: Novel aspects of epidermal growth factor receptor in relation to tumor development. *FEBS J.* 277, 300, 2010.
9. K.Takeuchi and F.Ito: EGF receptor in relation to tumor development: molecular basis of responsiveness of cancer cells to EGFR-targeting tyrosine kinase inhibitors. *FEBS J.* 277, 316-326, 2010. 査読有
10. Okabe, T., Nishio, K.(他 9 名、8 番目) Addition of S-1 to the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib overcomes gefitinib resistance in non-small cell lung cancer cell lines with MET amplification. *Clin Cancer Res*, 15(3), 907-13, 2009. 査読有
11. M.Maegawa, T.Arao, H.Yokote, K.Matsumoto, K.Kudo, K.Tanaka, H.Kaneda, Y.Fujita, F.Ito, K.Nishio: EGFR mutation up-regulates EGR1 expression through the ERK pathway. *Anticancer Res.* 29, 1111-1117, 2009. 査読有
12. K.Takeuchi, T.Shin-Ya, K.Nishio, and F.Ito: Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1-modulated JNK activation is critical for apoptosis induced by inhibitor of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase. *FEBS J.* 276, 1255-1265, 2009. 査読有
13. M.Maegawa, T.Arao, H.Yokote, K.Matsumoto, K.Kudo, K.Tanaka, H.Kaneda, Y.Fujita, F.Ito, and K.Nishio: Epidermal growth factor receptor lacking C-terminal autophosphorylation sites retains signal transduction and high sensitivity to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer Sci.* 100, 552-557, 2009. 査読有
14. M.Nakayam, S.Yamaguchi, Y.Sagisu, H.Sakurai, F.Ito, and K.Kawasaki: Loss of RecQ5 leads to spontaneous mitotic defects and chromosomal aberrations in *Drosophila melanogaster*. *DNA Repair* 8, 232-241, 2009. 査読有
15. Morinaga, R., Arao, T., Nishio, K.(他 7 名、6 番目) Association of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutations with EGFR amplification in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Sci*, 99(12), 2455-60, 2008. 査読有
16. Matsumoto, K., Arao, T., Nishio, K.(他

7名、10番目) M-Glycan fucosylation modulates receptor activity and sensitivity to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Sci*, 99(8), 1611-7, 2008. 査読有

17. Fukai, J., Nishio, K.(他3名、4番目) Anti-tumor activity of cetuximab against malignant glioma cells overexpressing EGFR deletion mutant variant III. *Cancer Sci*, 99(10), 2062-9, 2008. 査読有

[学会発表] (計15件)

1. 竹内健治、Viet Anh Ho、西尾和人、伊藤文昭、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤によるアポトーシス促進型 Bcl-2 ファミリータンパク質 Bim の転写レベルでの制御、日本薬学会第131年会、2011年3月30日、静岡
2. 竹内健治、Viet Anh Ho、西尾和人、伊藤文昭、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤によるアポトーシス促進型 Bcl-2 ファミリータンパク質 Bim の発現誘導機構、第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会、2010年12月8日、神戸
3. 竹内健治、Viet Anh Ho、西尾和人、伊藤文昭、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤によるアポトーシス促進型 Bcl-2 ファミリータンパク質 Bim の発現誘導機構、第60回日本薬学会近畿支部総会・大会、2010年10月30日、大阪
4. 車谷大樹、竹内健治、伊藤文昭、抗癌剤アドリアマイシンが誘導するアポトーシスに対する上皮増殖因子による抑制機構、第60回日本薬学会近畿支部総会・大会、2010年10月30日、大阪
5. 永井絢子、竹内健治、Viet Anh Ho、西尾和人、伊藤文昭、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 AG1478 によるアポトーシス誘導機構、第60回日本薬学会近畿支部総会・大会、2010年10月30日、大阪
6. 竹内健治、Viet Anh Ho、西尾和人、伊藤文昭、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤によるアポトーシス促進型 Bcl-2 ファミリータンパク質 Bim の発現誘導を介したアポトーシス誘導機構、日本薬学会第130年会、2010年3月30日、岡山
7. 竹内健治、Viet Anh Ho、新屋智寛、井本智大、西尾和人、清水信義、伊藤文昭、High-level expression of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 leads to resistance to inhibitor of EGF receptor tyrosine kinase、第32回日本分子生物学会年会、2009年12月、横浜
8. 竹内健治、永井絢子、西尾和人、伊藤文昭、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤による Fas リガンド発現を介したアポトーシス誘導機構、第82回日本生化学会大会、2009年10月

9. 石原康宏、関根雅也、竹内健治、伊藤文昭、嶋本典夫、EGFR-ERK 活性化を介する細胞死のシグナル伝達機構-酸化ストレスによる Bim の発現、局在化制御-、第62回日本酸化ストレス学会学術集会、2009年5月

10. 新屋智寛、井本智大、濱宮由理、竹内健治、西尾和人、伊藤文昭、EGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤に対する耐性獲得機構、日本薬学会第129年会、2009年3月

11. 石原康宏、竹内健治、伊藤文昭、嶋本典夫、内因性酸化ストレスによる肝細胞アポトーシスはEGFR-ERK活性を介して起こる、第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会 BMB2008、2008年12月11日

12. 新屋智寛、井本智大、濱宮由理、竹内健治、西尾和人、伊藤文昭、EGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤に対する耐性獲得機構、第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会 BMB2008、2008年12月9日

13. 竹内健治、新屋智寛、西尾和人、伊藤文昭、JNK activation is critical for epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor-induced apoptosis、第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会 BMB2008、2008年12月9日

14. 新屋智寛、西尾和人、伊藤文昭、他2名、Acquired drug-resistance to inhibitors of EGF receptor (EGFR) tyrosine kinase in non-small cell lung cancer、67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association、2008年10月29日

15. 前川麻里、伊藤文昭、西尾和人、他6名、Microarray analysis for wild type and delE746_750 type of EGFR introduced cells、67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association、2008年10月28日

[その他]

ホームページ:

<http://www.setsunan.ac.jp/~p-seika/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤文昭 (ITO FUMIAKI)
摂南大学・薬学部・教授
研究者番号: 80111764

(2) 研究分担者

西尾和人 (NISHIO KAZUTO)
近畿大学・医学部・教授
研究者番号: 10208134