

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：72602

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24300344

研究課題名(和文)EGFR阻害剤耐性に関わる新規分子機構の解明と治療法開発

研究課題名(英文)Molecular analysis of EGFR-TKI resistance and development of overcoming drugs

研究代表者

藤田 直也(FUJITA, Naoya)

公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター・所長

研究者番号：20280951

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,900,000円

研究成果の概要(和文)：EGFR阻害薬やALK阻害薬は、各遺伝子陽性の肺がん患者さんに対する治療薬として用いられるが、約1年で耐性が生じ、効かなくなってしまうことが大きな問題となっている。そこで、これら耐性機構の解析を行なった。(1)EGFR阻害薬への耐性化に、EGFRに結合するAki1が関与していることを明らかにした。一方、Pimキナーゼは耐性化との有意な相関は認められなかった。EGFR阻害薬への耐性克服に用いられるc-Met阻害剤Tivantinibのチューブリン阻害活性を見出した。(2)ALK阻害薬耐性患者さん検体より細胞株を樹立し、第二世代ALK-TKIへの耐性化に関わる遺伝子変異を同定することに成功した。

研究成果の概要(英文)：In this project, we tried to analyze the mechanisms of EGFR-TKI and ALK-TKI resistance and to develop overcoming drugs. We performed the following experiments and obtained several new findings.

(1) We searched the EGFR binding protein and found that Aki1, a scaffold protein, interacted with EGFR and mediated EGFR-TKI resistance. We could not find out the positive relationship between Pim kinase expression and EGFR-TKI resistance. During the analysis of c-met signaling pathway for EGFR-TKI resistance, we found that a c-met inhibitor tivantinib, exhibited anti-tumor activity by inhibiting tubulin polymerization.

(2) Using patient-derived samples, we succeeded to identify several mutations that were associated with ALK-TKI resistance. These resistance could be overcome the second generation ALK-TKIs, such as alectinib and ceritinib.

研究分野：がん化学療法学

キーワード：がん化学療法 分子標的治療 併用療法 EGFR ALK

1. 研究開始当初の背景

(1) Gefitinib や Erlotinib などの EGFR-TKI は、エクソン 19 の欠失やエクソン 21 にコードされている 858 番目のロイシンがアルギニンに置換した L858R 変異などを持つ活性化型変異 EGFR を有する肺がん患者さんに対して高い抗腫瘍効果を示す。しかし、活性型遺伝子変異を有するにも関わらず全く EGFR-TKI への反応性を示さない自然耐性の患者さんが約 20-25% いることや、一旦効いたと思われた患者さんでも約 1 年で効かなくなってしまう獲得耐性が臨床上的問題となっている。EGFR-TKI に対する自然耐性と獲得耐性に関しては世界中でその分子機構の解析が進められており、特に獲得耐性においては、標的分子である EGFR の二次的変異 (790 番目のスレオニンがメチオニンに置換した T790M 変異) や、HGF-Met 経路・IGF1 レセプター経路など代償機構による耐性化などが報告されつつあり、これら耐性を克服する新規治療法開発が進んでいる。実際に、HGF-Met 阻害剤である Tivantinib (ARQ197) などとの併用療法の臨床試験が進められており、無増悪生存期間 (PFS) の延長が報告されている。さらに、EGFR の下流のシグナル伝達分子である PI3K-Akt 経路と MEK-ERK (MAPK) 経路を同時に抑制することで、EGFR 変異に伴う EGFR-TKI 耐性を克服しようという臨床試験も既に始まっている。

(2) ALK 融合遺伝子陽性肺がんに対する治療薬として認可された ALK-TKI である Crizotinib も、EGFR-TKI 同様に獲得耐性が多数の患者さんで生じることが報告されている。ALK-TKI への耐性化機構の詳細は明らかではないが、EGFR-TKI への耐性化と同様に二次的変異や代償機構が耐性化に関与していることが示唆されている。

2. 研究の目的

(1) 本研究課題では、EGFR-TKI 耐性化への Aki1 分子と Pim キナーゼの関与を検討すると共に、EGFR の二次的変異や HGF-Met や IGF1R を介した代償機構など幾つか報告されている耐性機構のどの耐性化にこれら分子が関与しているのか、それぞれのモデル細胞系、あるいは EGFR-TKI を *in vitro* で長期間暴露することにより樹立された耐性細胞株を用いることで検討する。具体的には、EGFR-TKI 感受性・耐性の肺がん・胃がん細胞株を用い、Aki1・Pim キナーゼ発現との相関を検討する。Pim キナーゼは、K-Ras により発現誘導されることが他のがん腫で報告されていることから、K-Ras 変異・活性との相関をシーケンス・キナーゼアッセイにより、さらには HGF-Met などの代償機構による発現誘導の可能性を qPCR 法や Western 法で検証する。さらに Aki1 分子と Pim キナーゼの遺伝子ノックダウンを特異的 siRNA あるいは shRNA で行ない、EGFR-TKI への感受性変化を検討する。Pim キナーゼに関しては、特異的な阻害剤が幾つか報告されているので、それら Pim 阻害剤と EGFR-TKI との併用効果を MTT 法などで検証する。また、EGFR と同様な細胞生存・増殖シグナルを伝達するレセプター分子である c-Met を対象に、c-Met 阻害剤として知ら

れる Tivantinib、PHA-665752 などの薬剤を用いて、EGFR-TKI 耐性細胞に対する増殖阻害効果を MTT 法あるいは CellTiter-Glo 法で、また c-Met や c-Met の下流の Akt や MAPK のリン酸化レベル変動を Western blot 法にて検証する。

(2) ALK-TKI である Crizotinib が ALK 融合遺伝子陽性肺がんに対する治療薬として認可されている。初期治療では劇的な奏効果が得られるが、EGFR-TKI 同様に約 1 年で獲得耐性が生じることが臨床上的大きな問題となっている。ALK-TKI への耐性化機構の詳細は明らかではないが、EGFR-TKI への耐性化と同様に二次的変異や代償機構が耐性化に関与していることが示唆されている。そこで、ALK-TKI 投薬前と耐性化後の同一患者さん由来臨床検体から樹立する細胞株を用い、ALK の下流に位置するシグナル変化に関して、リン酸化抗体アレイなどを用いて検討をする。また、ALK の遺伝子変異の有無を検証し、獲得耐性に関わる遺伝子変異を同定するとともに、その変異を克服できる克服薬の探索を行う。

3. 研究の方法

(1) EGFR-TKI に感受性を示す細胞株と耐性を示す細胞株の定常状態における Aki1 発現を、Western 法で検討するとともに、EGFR と Aki1 の結合を免疫沈降法にて検討した。さらに、Aki1 遺伝子ノックダウン時の細胞死とシグナル伝達変化を検討した。

(2) 肺がん・胃がん細胞株における Pim アイソフォーム発現と EGFR-TKI 耐性との関連を Western 法で検討した。

(3) c-Met 阻害剤として知られる Tivantinib、PHA-665752 などの薬剤を用い、EGFR-TKI 耐性細胞に対する増殖阻害効果を MTT 法あるいは CellTiter-Glo 法で、また c-Met や c-Met の下流の Akt や MAPK のリン酸化レベル変動を Western blot 法にて検証した。また細胞周期への影響を、propidium iodide 染色後に FACS で解析して検討した。Tivantinib に関しては、既に EGFR-TKI 耐性細胞と共に感受性細胞にも抗腫瘍効果を示すことを見いだしており、その阻害機構の解析も行なった。

(4) ALK-TKI への耐性化機構を解析するために、第二世代 ALK-TKI へ耐性を示す細胞株樹立を実験室レベルで行うとともに、耐性患者さん由来臨床検体より細胞株を樹立してその細胞株での遺伝子変異を全エキソームシーケンスや RTK アレイ解析することで、耐性化機構を解析した。

4. 研究成果

(1) Aki1 は、研究代表者が 2008 年に Akt をリン酸化する酵素である PDK1 に結合する足場タンパク質として同定した分子であるが、その後の解析により、EGFR にも結合することが見出されている (図 1)。EGFR-TKI に感受性を示す細胞株と耐性を示す細胞株の定常状態における Aki1 発現を、Western 法で検討したところ、EGFR-TKI への感受性に関わらず Aki1 を高頻度に発現していることが見

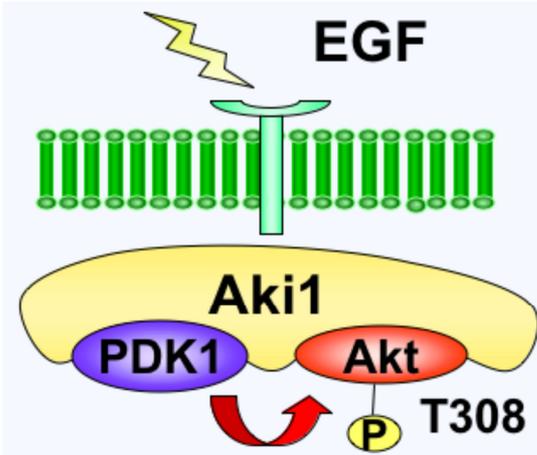


図1：足場タンパク質 Aki1 の機能

出された。さらに、EGFR-TKI への耐性を示す T790M 変異を持った EGFR を発現している H1975 細胞に Aki1 siRNA を処理して Aki1 タンパク質発現を減少させると、生存シグナル伝達に関わる Akt の活性（リン酸化）が減少する（図2）とともに、アポトーシスが誘導

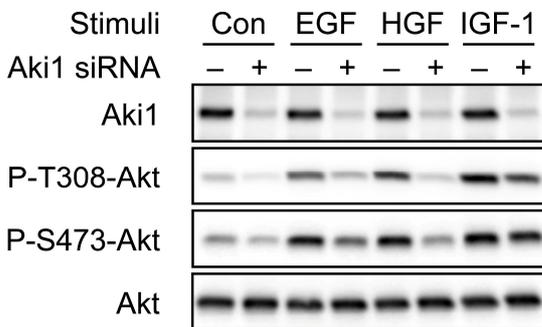


図2：T790M 変異を持つ H1975 細胞における Aki1 遺伝子ノックダウンの効果

されることが明らかとなった。よって、T790M などの二次変異により EGFR-TKI に耐性となった場合でも、Aki1 が新たな治療標的となることが示唆された。

(2) EGFR-TKI 感受性・耐性を示す肺がん細胞株における Pim キナーゼの発現変化の検討
肺がん・胃がん細胞株における Pim アイソフォーム発現と EGFR-TKI 耐性との関連を検討したが、Pim1、Pim2、Pim3 とともに有意な相関は認められなかった。

(3) c-MET は肝細胞増殖因子(HGF)をリガンドとする受容体型チロシンキナーゼをコードするがん遺伝子であり、HGF/c-MET シグナルの活性化は細胞の増殖、生存、運動性を増加させることで腫瘍形成に関与している。さらに、EGFR-TKI に対する獲得耐性機構にも関与していることが知られており、c-MET を介した獲得耐性については、EGFR-TKI と c-MET 阻害剤を併用することで耐性が克服されると報告されている。c-MET 阻害剤として臨床開発が進んでいる Tivantinib は、選択性が高く、経口投与可能な ATP 非競合的 c-MET 阻害剤として開発された低分子化合物である。しかし様々な腫瘍細胞を Tivantinib 存在下

で培養した場合、従来の c-MET 阻害剤に感受性を示さない c-MET 非増幅の KRAS 変異細胞株 H460、A549 で、c-MET 増幅の MKN45 細胞と同程度の増殖阻害活性を示すことが報告されている。この事実は、Tivantinib の増殖阻害活性は c-MET 阻害以外の要因も関与する可能性が考えられた。そこでまず、Tivantinib の増殖阻害活性が c-MET 阻害に依存するかを確認するために shRNA による c-MET の発現を抑制して、大幅な増殖阻害が見られた c-MET 依存性の細胞 (EBC-1、MKN45、SNU-638) と、ノックダウンしてもほとんど増殖が阻害されなかった c-MET 非依存性の細胞 (A549、H460、HCC827) を準備した。Tivantinib を c-MET 阻害剤として知られる PHA-665752 や crizotinib と比較した結果、PHA-665752 及び crizotinib では c-MET 依存性の細胞が非依存性の細胞に比べ極めて高い感受性を示したのに対し、Tivantinib はどちらの細胞にも同程度の薬剤濃度で細胞増殖阻害活性を示した（図3）。

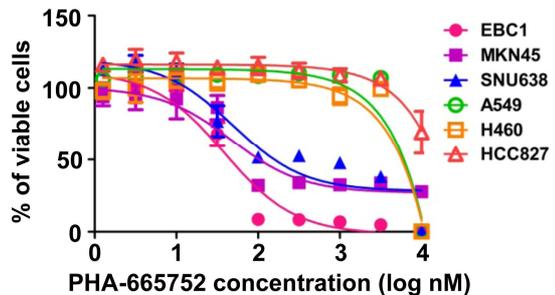
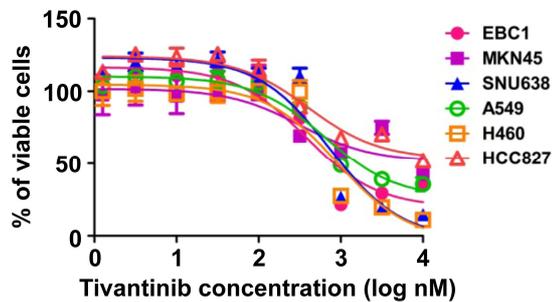


図3：Tivantinib の c-Met 非依存性細胞に対する増殖抑制効果

このことから、Tivantinib は c-MET 阻害以外の作用機序により細胞増殖阻害を引き起こしている可能性が考えられた。

そこで Tivantinib の真の分子標的を予測するために、がん研究会がん化学療法センター分子薬理部で開発された細胞パネル (JFCR39) の薬剤感受性に基づいた COMPARE 解析によるスクリーニングを行い、Tivantinib の増殖阻害プロファイルが既存の微小管阻害剤と類似したパターンを示すことを見出した。Tivantinib が微小管阻害作用を示すか検討するため、微小管を構成する α -tubulin を免疫染色し細胞骨格の変化を観察した結果（図4）微小管阻害剤として知られる vincristine と同様に、Tivantinib 存在下で培養した細胞では、微小管の退縮が起こることを確認した。更に、精製 tubulin を用いた *in vitro* の tubulin 重合アッセイにより、Tivantinib が vincristine と同様に

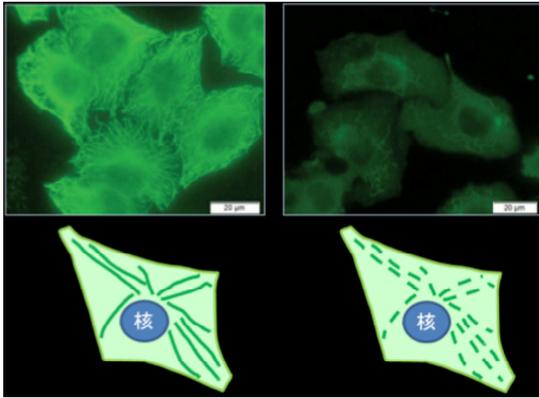


図4：Tivantinib 処理による細胞内微小管の退縮(右パネル：Tivantinib を 24 時間処理、左パネル：コントロール)

tubulin 重合を濃度依存的に阻害することを確認した(図5)。これらの結果から、tubulin 重合阻害による微小管形成の阻害がTivantinib の増殖阻害活性をもたらしていることが明らかとなった。

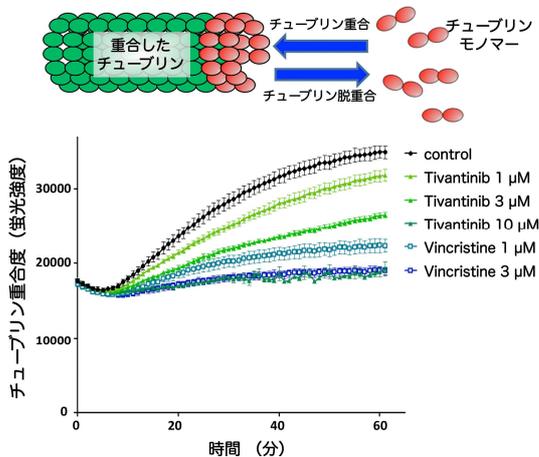


図5：試験管内におけるチューブリン重合アッセイ系にて確認されたTivantinib のチューブリン重合阻害活性

現在、Tivantinib はc-MET 阻害剤としての臨床試験が進められている。Tivantinib の抗腫瘍効果がチューブリン阻害によりもたらされていることの確認を進めることで、がん治療においてより適したTivantinib の臨床応用法が見つかる可能性が考えられた。

(4) 2007 年に発見された肺がんにおける強力ながん遺伝子であるALK融合遺伝子は非小細胞肺がんの3~5%を占めていることが示唆されている。このALK融合遺伝子陽性肺がんの治療薬であるALK-TKI クリゾチニブは高い奏効率を誇るが、治療開始後半年~数年で再発することが大きな問題となっている。これまでに、ゲートキーパー部位を含む様々な耐性変異が報告されている。そのクリゾチニブ耐性変異にも有効な薬剤として、第2世代ALK-TKI として、Alectinib や Ceritinib が開発されている。残念ながらこれら第2世代ALK-TKI 投薬中に再発が起こる症例も報告

されているため、その分子機構解析が望まれています。研究代表者らは、Ceritinib に対し耐性となった腫瘍からG1202R 変異をCeritinib 耐性変異として発見することに成功した。さらに、培養細胞を用いてAlectinib 耐性細胞を作製することで、Alectinib 耐性細胞からV1180L 変異を同定するとともに、Alectinib 耐性症例から新たな耐性変異I1171T を同定することに成功した(図6)。

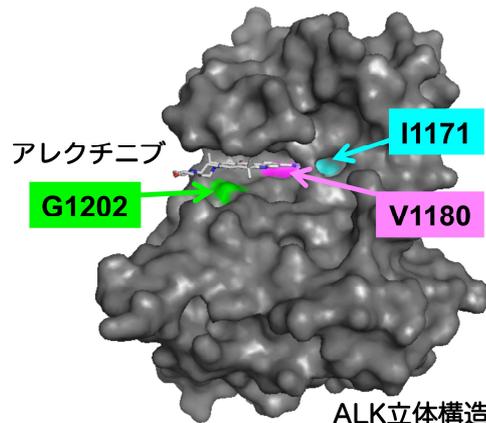


図6：Alectinib 耐性変異部位をALKタンパク質上にマッピングした図

次にAlectinib 耐性変異に対し有効な阻害薬を探索したところ、Ceritinib およびAP26113 がV1180L とI1171T の両方の変異体に対して有効であることを見出した。

ALK 陽性肺がんでは世界各国で様々な耐性変異が見出されておりそれぞれの耐性変異によって、各ALK-TKI の感受性が異なるため、再発後の生検サンプルの遺伝子解析により次の治療へと進めていくことが重要であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計9件)

Ryohei Katayama, Luc Friboulet, Sumie Koike, Elizabeth L. Lockerman, Tahsin M. Khan, Justin F. Gainor, A. John Iafrate, Kengo Takeuchi, Makoto Taiji, Yasushi Okuno, Naoya Fujita, Jeffrey A. Engelman, Alice T. Shaw. Two novel ALK mutations mediate acquired resistance to the next-generation ALK inhibitor alectinib. *Clin. Cancer Res.*, 査読有、20(22): 5686-5696, 2014.

DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1511

Aki Aoyama, Ryohei Katayama, Tomoko Oh-hara, Shigeo Sato, Yasushi Okuno and Naoya Fujita. Tivantinib (ARQ 197) exhibits antitumor activity by directly interacting with tubulin and overcomes ABC transporter-mediated drug resistance. *Mol. Cancer Ther.*, 査読有、13(12): 2978-2990, 2014.

DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0462

Koushiro Ohtsubo, Tadaaki Yamada, Lu Zhao, Tie-Feng Jin, Shinji Takeuchi, Hisatsugu Mouri, Kaname Yamashita,

Kazuo Yasumoto, Naoya Fujita, Hirohisa Kitagawa, Tetsuo Ohta, Hiroko Ikeda, and Seiji Yano. Expression of Akt kinase-interacting protein 1, a scaffold protein of the PI3K/PDK1/Akt pathway, in pancreatic cancer. **Pancreas**, 査読有、43(7): 1093-1100, 2014.

DOI: 10.1097/MPA.000000000000168

Luc Friboulet, Nanxin Li, Ryohei Katayama, Christian C. Lee, Justin F. Gainor, Adam S. Crystal, Pierre-Yves Michellys, Mark M. Awad, Noriko Yanagitani, Sungjoon Kim, AnneMarie C. Pferdekemper, Jie Li, Shailaja Kasibhatla, Frank Sun, Xiuying Sun, Su Hua, Peter McNamara, Sidra Mahmood, Elizabeth L. Lockerman, Naoya Fujita, Makoto Nishio, Jennifer L. Harris, Alice T. Shaw, Jeffrey A. Engelman. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. **Cancer Discov.**, 査読有、4 (6): 662-673, 2014.

DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0846

Amber L. Pond, Carrie Nedele, Wen-Horng Wang, Xun Wang, Claire Walther, Christine Jaeger, Kevin S. Bradley, Huahua Du, Naoya Fujita, Greg H. Hockerman and Kevin M. Hannon. The mERG1a channel modulates skeletal muscle MuRF1, but not MAFbx, expression. **Muscle Nerve**, 査読有、49 (3): 378-388, 2014.

DOI: 10.1002/mus.23924

Ryohei Katayama, Aki Aoyama, Takao Yamori, Jie Qi, Tomoko Oh-hara, Youngchul Song, Jeffrey A. Engelman, and Naoya Fujita. Cytotoxic activity of Tivantinib (ARQ 197) is not due solely to c-MET inhibition. **Cancer Res.**, 査読有、73 (10): 3087-3096, 2013.

DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3256

Tadaaki Yamada, Shinji Takeuchi, Naoya Fujita, Akito Nakamura, Wei Wang, Qi Li, Makoto Oda, Tetsuya Mitsudomi, Yasushi Yatabe, Yoshitaka Sekido, Junji Yoshida, Masahiko Higashiyama, Masayuki Noguchi, Hisanori Uehara, Yasuhiko Nishioka, Saburo Sone, and Seiji Yano. Akt kinase-interacting protein1, a novel therapeutic target for lung cancer with EGFR activating and gatekeeper mutations. **Oncogene**, 査読有、32(37): 4427-4435, 2013.

DOI: 10.1038/onc.2012.446

Hahne J.C., Honig A., Meyer S.R., Gambaryan S., Walter U., Wischhusen J., Häussler S.F.M., Segerer S.E., Fujita N., Dietl J. and Engel J.B.. Downregulation of AKT reverses platinum resistance of human ovarian cancers *in vitro*. **Oncol. Rep.**, 査読有、28 (6): 2023-2028, 2012

DOI: 10.3892/or.2012.2041

Atish R. Mohanty, Qiuming Kan, Saumya Srivastava, Baasanjav Uranbileg, Shiho Arakawa-Takeuchi, Naoya Fujita, and Hiroto Okayama. Successive phosphorylation of p27^{KIP1} protein at serine-10 and C terminus crucially controls its potency to inactivate Cdk2. **J. Biol. Chem.**, 査読有、287(26): 21757-21764, 2012.

DOI: 10.1074/jbc.M112.346254

[学会発表](計19件)

藤田直也. ALK 阻害薬への耐性とその克服. 日本癌学会シンポジウム/共同利用・共同研究拠点シンポジウム「がん幹細胞・微小環境・分子標的~がん進展制御への挑戦」(2015年1月22日、石川県立音楽堂交流ホール、金沢)

片山量平、藤田直也. Acquired resistance in ALK rearranged NSCLC: Mechanisms of and strategies to overcome resistance. 第73回日本癌学会総会(2014年9月26日、パシフィコ横浜、横浜)

坂下卓矢、片山量平、藤田直也. New resistance mechanisms to second-generation ALK inhibitor Ceritinib (LDK378). 第73回日本癌学会総会(2014年9月26日、パシフィコ横浜、横浜)

小池清恵、片山量平、藤田直也. Identification of the alectinib-resistance mechanism in NSCLC harboring ALK rearrangement. 第73回日本癌学会総会(2014年9月26日、パシフィコ横浜、横浜)

小林由佳、片山量平、藤田直也. Identification of and overcoming the crizotinib and ceritinib resistance in ROS1-rearranged lung cancers. 第73回日本癌学会総会(2014年9月26日、パシフィコ横浜、横浜)

青山暁、片山量平、藤田直也. Tivantinib (ARQ197) shows antitumor activity by reduced tubulin polymerization and overcomes tubulin binder-resistance. 第73回日本癌学会総会(2014年9月26日、パシフィコ横浜、横浜)

大坪公士郎、藤田直也、矢野聖二. 膵癌における新規足場蛋白 Akt kinase-interacting protein 1 (Aki1) の発現. 第45回日本膵臓学会大会(2014年7月11日、北九州国際会議場、北九州、)

Ryohei Katayama, Yuka Kobayashi, Sumie Koike, Naoya Fujita. Therapeutic strategies to overcome the crizotinib resistance in ROS1-rearranged lung cancers. Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (2014年4月8日、San Diego, CA, USA)

Ryohei Katayama, Aki Aoyama, Takao

Yamori, Jie Qi, Tomoko Oh-hara, Youngchul Song, Jeffrey A. Engelman, Naoya Fujita. Antitumor activity of Tivantinib (ARQ 197) is due to inhibition of tubulin polymerization in addition to c-Met inhibition. Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (2013年4月9日、Washington, DC, USA)

青山暁、片山量平、矢守隆夫、大原智子、藤田直也. Tivantinib(ARQ197)の抗腫瘍効果に関わる新規分子標的の同定. 第17回日本がん分子標的治療学会(2013年6月14日、国立京都国際会館、京都)

山田忠明、竹内伸司、藤田直也、矢野聖二. 新規足場蛋白 Aki1 を標的とした EGFR 遺伝子変異陽性肺がんの制御. 第17回日本がん分子標的治療学会(2013年6月13日、国立京都国際会館、京都)

藤田直也. キナーゼ阻害薬とその耐性化機構 (Year in Review) 第17回日本がん分子標的治療学会(2013年6月13日、国立京都国際会館、京都)

片山量平、大原智子、矢守隆夫、藤田直也. Cytotoxic Activity of Tivantinib (ARQ197) is not due solely to c-MET inhibition. 第72回日本癌学会総会(パシフィコ横浜、横浜、2013年10月3日)

小池清恵、片山量平、藤田直也. Identification of the 2nd generation ALK inhibitor-resistance mechanism in NSCLC harboring EML4-ALK. 第72回日本癌学会総会(パシフィコ横浜、横浜、2013年10月3日)

Noriko Yanagitani, Hironari Nishizawa, Ryohei Katayama, Hiroshi Kobayashi, Hiroshi Gyoutoku, Takeshi Uenami, Yuichi Tambo, Keita Kudo, Fumiyoshi Ohyanagi, Atsushi Horiike, Hironori Ninomiya, Noriko Motoi, Kengo Takeuchi, Yuichi Ishikawa, Naoya Fujita, Takeshi Horai, Makoto Nishio. Patterns of relapse and prognosis after Crizotinib therapy failure in ALK+ Non-small cell lung cancer. 15th World Conference on Lung Cancer(2013年10月27日、Sydney, Australia)

赤松香奈子、片山量平、田中義久、藤田直也、奥野 恭史. Induction of synergy suppression by combination of kinase inhibitors using ALK inhibitor resistant cell lines. 第36回日本分子生物学会年会(2013年12月4日、神戸ポートアイランド、神戸)

Aki Aoyama, Ryohei Katayama, Takao Yamori, Jie Qi, Tomoko Oh-hara, Youngchul Song, Jeffrey A. Engelman and Naoya Fujita. Antitumor activity of tivantinib (ARQ 197) is due to disruption of microtubule assembly in addition to c-MET inhibition. The 18th International Symposium on Cancer Chemotherapy (2013年12月4日、未来

館ホール、東京)

Tadaaki Yamada, Shinji Takeuchi, Naoya Fujita, Seiji Yano. Akt kinase-interacting protein1, a novel therapeutic target for lung cancer with EGFR activating mutations. 第71回日本癌学会総会(2012年9月19日、ロイトン札幌、札幌)

Naoya Fujita. キナーゼ阻害薬 (Year in Review) 第16回日本がん分子標的治療学会(2012年6月29日、西日本総合展示場 AIM3F、北九州)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.jfcr.or.jp/chemotherapy/department/fundamental/index.html>

<http://www.jfcr.or.jp/english/chemotherapy/department/fundamental/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤田 直也 (FUJITA, Naoya)

公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター・所長

研究者番号：20280951

(2) 研究協力者

佐藤 重男	(SATO, Shigeo)
片山 量平	(KATAYAMA, Ryohei)
大原 智子	(OH-HARA, Tomoko)
高見 美穂	(TAKAMI, Miho)
小池 清恵	(KOIKE, Sumie)
野田 幸恵	(NODA, Sachie)
青山 暁	(AOYAMA, Aki)
宮田 憲一	(MIYATA, Kenichi)
小林 由佳	(KOBAYASHI, Yuka)
坂下 卓矢	(SAKASHITA, Takuya)
平岩 由佳理	(HIRAIWA, Yukari)
高鳥 一樹	(TAKATORI, Kazuki)
布施 美保ジェーン	(FUSE, Miho Jane)