

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24501349

研究課題名(和文)オートファジー阻害剤による大腸癌微小血管転移根治療法の開発

研究課題名(英文) Synthetic lethal interaction of CDK inhibition and autophagy inhibition in human solid cancer cell lines

研究代表者

加藤 俊介 (Shunsuke, Kato)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40312657

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：細胞周期停止を誘導するCDK阻害剤を固形癌細胞株および正常ヒト線維芽細胞株に投与したところ、オートファジーが誘導されるものと誘導されないものに分類された。CDK阻害剤によりオートファジーが誘導された細胞株群にオートファジー阻害処理を加えたところアポトーシスの誘導が観察されたが、オートファジーが誘導されなかった細胞株ではオートファジー阻害処理によりアポトーシスは観察されなかった。これらの結果から一部の固形癌細胞株においてはCDK阻害剤の投与で細胞保護機能を有するオートファジーが誘導され、このような固形腫瘍においてCDK阻害剤とオートファジー阻害剤の併用は新たな治療戦略になりうると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We revealed that CDK inhibitor induced autophagy in some, but not all, solid cancer cell lines. In the cell lines showing autophagy, which was induced by CDK inhibitor, the combination of CDK inhibitor and autophagy inhibition induced apoptosis. However, it did not induce apoptosis in the cell lines in which autophagy was not induced by CDK inhibitor. These findings indicate that the autophagy induced by CDK inhibitor mimics stress-induced autophagy in some solid cancer cell lines. The combination of a small-molecule CDK inhibitor involved in G1/S arrest and an autophagy inhibitor leads to a synthetic lethal interaction and could become a new antitumor strategy for solid tumors showing cytoprotective autophagy induced by small-molecule CDK inhibitors.

研究分野：臨床腫瘍学

キーワード：オートファジー CDK阻害剤 分子標的治療 大腸がん

1. 研究開始当初の背景

切除不能進行再発大腸がんに対する薬物療法の治療成績は、新規殺細胞効果薬剤や分子標的薬剤の出現によりこの10年で飛躍的に向上したが、今日においてもこれら薬物療法を用いて完全治癒に至らせることは困難である。

転移性大腸がんの治療成績を向上させた血管新生阻害剤ベバシズマブ(抗 VEGF 抗体)は、術後補助化学療法に用いた2つの大規模第 III 相臨床試験(NSABP C-08 試験, AVANT 試験)では FOLFOX 療法への上乗せ効果を示すことはできなかった。NSABP C-08 試験結果のイベント発生の経時的变化を詳細に解析すると、ベバシズマブ併用群においてベバシズマブ使用期間中は化学療法単独群より良好な成績を示すものの、ベバシズマブを中止した12ヶ月以降にイベント発生数が増え、最終的に無再発生存曲線が重なる。

この結果から、ベバシズマブによる腫瘍血管新生抑制効果は、微小転移に対する殺細胞効果ではなく、腫瘍血管の形成不全に伴う栄養飢餓とそれに伴う細胞周期停止と腫瘍休眠化(tumor dormancy)を示していると考えられる。ベバシズマブ投与期間中には腫瘍細胞は細胞周期停止を起こして休眠化し、ベバシズマブ投与中止とともに、腫瘍血管の再構築とともに休眠化細胞の再増殖が引き起こされ、時を経て転移巣が顕在化してきたものと解釈ができる。申請者は、このメカニズムに、オートファジーが関与していると考えた。

細胞は栄養飢餓状態に陥るとオートファジーを誘導し、自己構成成分を消化しながら生存に必要な栄養源を確保しようとする。ベバシズマブなどの血管新生阻害剤は、腫瘍血管の形成阻害を通じて腫瘍細胞を栄養飢餓状態に陥らせる。腫瘍細胞は低栄養状態への適応を得るために細胞周期停止を起こし、飢餓に耐えるためにオートファジーが誘導される。細胞周期停止を起こした腫瘍細胞は、細胞周期特異的な作用機序を有する古典的殺細胞性薬剤に対しては耐性を示し、術後化学療法終了後に遺残腫瘍が再発につながると考えられる(下図)。

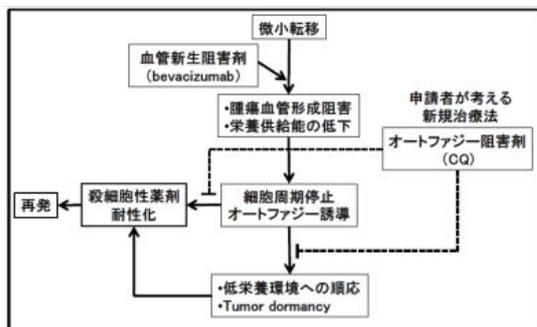


図2. 血管新生阻害剤とオートファジー阻害剤併用療法による抗腫瘍効果増強の理論的根拠

2. 研究の目的

(1) 血管阻害剤投与時を代替できるような栄養飢餓状態あるいは細胞周期停止状態に至った腫瘍細胞において、オートファジーの誘導が観察されるかを検証し、

(2) その状況下でオートファジー阻害効果により、腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果が認められるか、を確認するために以下に既述したような手法により検証実験を行った。

3. 研究の方法

細胞株は BT474、MCF7、MDA-MB231、MDA-MB435S、SKBr3、(いずれもヒト乳癌細胞株)、A431(ヒト肺癌細胞株)、NCI-N87(ヒト胃癌細胞株)、SW480(ヒト大腸癌細胞株)、KMST-6(ヒト線維芽細胞株)を使用した。BT474、MDA-MB231、MDA-MB435S、SKBr3、NCI-N87 は American Type Culture Collection (ATCC) より購入した。A431、KMST-6 は東北大学加齢医学研究所 医用細胞資源センターより寄託を受けた。SW480 は Ludwig Institute for Cancer Research Austin Hospital の John M. Mariandason 教授から譲り受けた。それぞれの細胞は、非働化したウシ胎児血清濃度10%のRPMI1640培地を用いて、5%CO2存在下、37℃で培養した。無血清処理には無血清 RPMI1640 培地を用いた。

(2) 試薬および siRNA の導入

ATG5 および BECN1 の siRNA はそれぞれ Cell Signalling 社の SignalSilence® Atg5 siRNA、SignalSilence® Beclin-1 siRNA を使用した。negative control siRNA は SignalSilence® Control siRNA (Unconjugated) を使用した。これらは X-tremeGENE siRNA Transfection Reagent (Roche Applied Science 社) を用いて最終濃度 100nM となるように細胞へ導入した。

CDK4 阻害剤は 2-Bromo-12,13-dihydro-5H-indolo [2,3-a] pyrrolo [3,4-c] carbazole-5,7 (6H) -dione (MERCK 社、以下 CDK4 阻害剤とする) を、Dimethyl sulfoxide (DMSO 和光純薬工業社) で溶解し、最終濃度 100nM となるように細胞に投与した。Flavopiridol (Santa Cruz 社) は DMSO で溶解し、最終濃度 100nM となるように細胞に投与した。オートファジー阻害剤としてクロロキンを使用した。クロロキンは Chloroquine Diphosphate (東京化成工業社) を水で溶解し、最終濃度 50µM となるように細胞に投与した。

(3) 細胞溶出およびウエスタンブロッティング

それぞれの細胞株を 1.5×10⁴ cells/ml の密度で 24 時間培養後、前述の各種培養条件を開始し、さらに 6~48 時間培養した。その後、溶出バッファー (50 mM Tris-HCl [pH 8.0], 150 mM NaCl, 5 mM EDTA, 1% NP-40, 1% Protease Inhibitor cocktail, Sigma-Aldrich 社) を 100 µl 加えて溶解後、10,000G で 10 分間遠心し、上清を全細胞溶出液とした。細胞分画溶出には、

Cell Lytic NuCLEAR Extraction kit (Sigma-Aldrich 社)を用い、推奨された手順に従って核分画および細胞質分画を分離した。

全細胞および細胞分画溶出物を 15%のポリアクリルアミドゲルにて電気泳動し、PVDF 膜 (Immobilon-FL、millipore 社)に転写し、PBS で洗浄後、Odyssey blocking buffer (LI-COR 社)で 1 時間ブロッキングした。1 次抗体には、抗 Beclin 1 抗体、抗 SQTSM1(P62) 抗体 (Santa cruz 社)、抗 Atg5 抗体、抗 cleaved Caspase3 (ASP175) 抗体 (Cell Signalling Technology 社)、抗 monoclonal Anti-Actin, antibody (Sigma Aldrich 社)を用いた。1/1000 に希釈した各抗体を 1~3 時間反応させ、PBS+0.1% tween 20 で洗浄した。2 次抗体 (goat anti-rabbit Alexa Fluor680 IgG, goat, anti-mouse Alexa Fluor680 IgG または rabbit anti-goat Alexa Fluor680 IgG, Invitrogen 社)を 30 分反応させ、PBS+0.1% tween 20 で洗浄した。Odyssey Infrared Imaging system(LI-COR 社)を用いて目的とする蛋白質の発現を検出した。

(4) 蛍光免疫染色

細胞株を poly-D lysin でコートされたスライドガラス Lab-Tek chamber slide (Nunc 社)上で、70% confluent なるように培養した。前述の各種培養条件を開始し、18 時間培養した。細胞を PBS で洗浄し、次いで 4% paraformaldehydeを加えて 10 分間固定した。固定した細胞を PBS で洗浄した後、digitonin (Sigma-Aldrich 社)(50 µg/ml)で 15 分間処理した。再び PBS で洗浄した後、PBS にて 1/250 に希釈した 1 次抗体、抗 microtubule-associated protein 1 light chain 3 (以下 LC3)抗体 anti-LC3 (MBL 社)を用いて、室温で 1 時間反応させ PBS で洗浄した。2 次抗体、Goat F(ab')₂ Fragment Anti-Rabbit IgG (H+L)FITC (Beckman Coulter 社)を 30 分間反応させ、PBS で再度洗浄した。免疫染色された細胞を mounting buffer を加えてカバーガラスで密封し、蛍光顕微鏡 BZ-9000 (KEYENCE 社)にて観察した。

(5) 細胞増殖能解析

各細胞を 5 × 10³ cells/well の密度で 96 well-plate (35-3072, BD 社)に撒き、24 時間培養後、前述の各種培養条件を開始した。さらに 48 時間後に Cell Counting Kit-8 (Dojin Laboratories 社)を用いて生細胞数を評価した。このキットは 1-Methoxy PMS と水溶性 tetrazolium 塩 WST-8 の混合溶液であり、ミトコンドリア内脱水素酵素により還元された 1-Methoxy PMS により、WST-8 は水溶性 formazan を生成する。この formazan の 450 nm 吸光度を直接測定することにより、生細胞数を計測することができる。Cell Counting Kit-8 溶液を各 well に 10 µl ずつ添加し、5% CO₂、37 °C の培養器で 2 時間呈色反応を行った後、マイクロプレートリーダー SpectraMax (Molecular Devices 社)で 450nm の吸光度を

測定した。各時間における測定値を 0 時間の平均値で除し、その値の平均値をパーセンテージとしてグラフに示した。

(6) FACS を用いた細胞周期解析

各細胞を 1.5 × 10⁴ cells/ml の密度で 24 時間培養後、前述の各種培養条件を開始し、さらに 6~48 時間培養してから回収した。回収した細胞は 70% ethanol/PBS で一晩固定し、PBS で洗浄後、0.25mg/ml の RNase A/PBS 溶液 200 µl を加え 37 °C で 20 分間処理した。200g で 5 分間遠心して細胞を回収し、50 µg/ml の propidium iodide/PBS 溶液を 500 µl 加え、4 暗所で 30 分間染色した。ポアサイズ 50 µm のナイロンメッシュを通した後、Cytomics FC500 (Beckman Coulter 社)で解析し、細胞周期分画を Multicycle software (Phoenix Flow Systems 社)を用いて算出した。

4. 研究成果

(1) 各細胞株の栄養飢餓によるオートファジー誘導

今回使用する細胞株のオートファジー誘導能を確認するために、オートファジー誘導法として広く知られる栄養飢餓刺激を細胞株に与え、オートファジーが誘導されるかどうか観察した。オートファジー誘導能のモニターは p62 蛋白質の発現レベルの解析で行った。p62 蛋白質はオートファジーによってのみ分解される蛋白質である。従ってその発現レベルを測定することでオートファジーの誘導をモニターすることができる。この結果、本研究で用いた全ての細胞株において p62 蛋白質の発現レベルの低下が認められた。このことから本研究で用いた全ての細胞において、栄養飢餓刺激はオートファジーを誘導することが明らかになった。

次に同様の条件で FACS にて細胞周期解析を行った。各細胞とも G1 分画細胞数の増加および S 分画細胞数の減少を認め、G2/M 分画細胞数および subG1 分画細胞数の明らかな変化の傾向は認められなかった。この結果から本研究で用いた全ての細胞株は、栄養飢餓により G1/S 期で細胞周期停止を起こすことが確認された。

(2) 各細胞株の CDK4 阻害剤によるオートファジー誘導の検討

次に CDK4 阻害剤の投与によりオートファジーが誘導されるか観察した。

まず(1)で使用した細胞株に CDK4 阻害剤を投与し、細胞周期解析を行った。各細胞とも G1 分画細胞数の増加および S 分画細胞数の減少を認め、G2/M 分画細胞数および subG1 分画細胞数の明らかな変化の傾向は認められなかった。この結果から、これらの細胞株では CDK4 阻害剤投与により G1/S 期で細胞周期停止を起こすことが確認された。

次に各細胞株に CDK4 阻害剤を投与した時のオートファジー誘導能とクロロキン投与によるオートファジー阻害効果について解析を行った。BT474、MDA-MB435S、SKBr3、A431、

および SW480 は CDK4 阻害剤の投与で p62 蛋白質の発現レベルの低下が認められた。またクロロキンを併用した場合は p62 の蛋白質の発現レベルの低下は認められなかった。他方 MCF7、MDA-MB231、NCI-N87、および KMST-6 は CDK4 阻害剤の投与においても p62 蛋白質の発現レベルの低下は認められなかった。さらに CDK4 阻害剤で p62 蛋白質発現レベルの低下を認めた MDA-MB435S、BT474、および CDK4 阻害剤で p62 蛋白質発現レベルの低下を認めなかった MCF7、MDA-MB231 に CDK4 阻害剤を投与し、LC3 抗体の蛍光染色を行い、蛍光顕微鏡で観察したところ、CDK4 阻害剤で p62 蛋白質発現レベルの低下を認めた MDA-MB435S、BT474 では CDK4 阻害剤の投与で puncta の数が増加したが、CDK4 阻害剤で p62 蛋白質発現レベルの低下を認めなかった MCF7、MDA-MB231 では CDK4 阻害剤の投与で puncta の数が増加しなかった。以上のことから BT474、MDA-MB435S、SKBr3、A431、および SW480 では CDK4 阻害剤でオートファジーが誘導され、MCF7、MDA-MB231、NCI-N87、および KMST-6 では CDK4 阻害剤でオートファジーの明らかな誘導は引き起こされないことが判明し、CDK4 阻害剤によって細胞周期停止を引き起こしても、必ずしも全ての細胞においてオートファジーが誘導されるわけではないことが明らかになった。

(3) CDK4 阻害剤とクロロキンの併用における細胞増殖能解析

CDK4 阻害剤の投与で誘導されるオートファジーが細胞死と細胞保護のどちらに関与しているのかについて解析するため、クロロキリンと CDK4 阻害剤存在下における細胞増殖能解析を行った。CDK4 阻害剤でオートファジーの誘導が見られた細胞株では、クロロキリンを併用することで著しい細胞数の減少を認め、細胞数は処理開始前を下回った。一方、CDK4 阻害剤でオートファジーの誘導が見られなかった細胞株では、クロロキリンを併用しても処理開始前の細胞数にまで減少することはなかった。この結果から、CDK4 阻害剤により誘導されるオートファジーは細胞保護機能であることが示唆された。

(4) CDK4 阻害剤とクロロキンの併用における細胞周期解析

(3) で CDK4 阻害剤とクロロキンの投与により細胞数が減少した原因を検索するため細胞周期解析を行った (Fig.4、Table 4)。CDK4 阻害剤でオートファジーの誘導が見られた細胞株においては G1/S 期での細胞周期停止に加え、subG1 分画細胞数の上昇を認めた。一方 CDK4 阻害剤でオートファジーの誘導が見られなかった細胞株においては G1/S 期での細胞周期停止は認められたが、明らかな subG1 分画の上昇は認めなかった。以上のことから CDK4 阻害剤によりオートファジーが誘導される細胞株ではクロロキリンを併用することでアポトーシスが誘導されることが示唆された。

(5) オートファジー関連遺伝子 (ATG5、BECN1) のノックダウンと CDK4 阻害剤の併用による細胞増殖能解析および細胞周期解析

CDK4 阻害剤とクロロキリンによる併用による細胞死が、クロロキリンのオートファジー阻害効果に起因するものか確認する目的で、クロロキリンの代わりにオートファジー関連遺伝子 (ATG5、BECN1) の siRNA を用いてこれら遺伝子のノックダウンを介してオートファジー阻害を行い、同様の実験を行った。まず、CDK4 阻害剤でオートファジーの誘導がみられた細胞株 (BT474、MDA-MB435S、SKBr3、A431) および CDK4 阻害剤でオートファジーの誘導がみられなかった細胞株 (MCF7、KMST-6) にコントロール、およびオートファジー関連遺伝子 (ATG5、BECN1) の siRNA を作用させ、Atg5、Beclin-1 蛋白質の発現レベルの解析を行った。いずれの細胞も十分ノックダウンされていることが示された。

次にコントロール、ATG5、および BECN1 の siRNA を作用させ、更に CDK4 阻害剤を投与した後、p62 蛋白質の発現レベルの解析を行った。クロロキリンを投与した際と同様に、CDK4 阻害剤の投与で p62 の発現レベルの低下が認められたが、ATG5、BECN1 のノックダウンを施行している細胞では CDK4 阻害剤の投与で p62 蛋白質の発現レベルの低下は認められなかったことから、これらのノックダウンは CDK4 阻害剤投与により誘導されるオートファジーを阻害することが示唆された。

次に同様の条件下で細胞増殖能解析を行い、CDK4 阻害剤とクロロキリンの併用時と同様、CDK4 阻害剤でオートファジーが誘導された細胞株においては CDK4 阻害剤と ATG5、BECN1 の siRNA の併用では著しい細胞数の減少を認め、CDK4 阻害剤でオートファジーが誘導されなかった細胞株では CDK4 阻害剤単独投与に比べて細胞数の減少を認めなかった。

最後にこれら細胞株の細胞周期解析を行った。こちらも CDK4 阻害剤とクロロキリンの併用時と同様、CDK4 阻害剤でオートファジーが誘導された細胞株においては CDK4 阻害剤と ATG5、BECN1 の siRNA の併用で subG1 分画の上昇を認めたが、CDK4 阻害剤でオートファジーが誘導されなかった細胞株においては、subG1 分画の上昇を認めなかった。これらの結果から、クロロキリンと同様に ATG5、BECN1 のノックダウンはオートファジー阻害効果を示しかつ CDK4 阻害剤でオートファジーが誘導された細胞株では CDK4 阻害剤との併用で細胞死が誘導されたことから、これら細胞死の効果はオートファジー阻害依存的である可能性が示された。

(6) CDK4 阻害剤とオートファジー阻害の併用におけるアポトーシス解析

CDK4 阻害剤とオートファジー阻害処理 (クロロキリン、または ATG5、BECN1 のノックダウン) の併用による細胞死の原因を検索するため、CDK4 阻害剤でオートファジーが誘導された細胞株 (BT474、MDA-MB435S) を用いて、CDK4

阻害剤とオートファジー阻害処理（クロロキン、または ATG5、BECN1 のノックダウン）を併用し、cleaved Caspase3 の発現の発現レベルの解析を行った。CDK4 阻害剤とオートファジー阻害処理（クロロキン、または ATG5、BECN1 のノックダウン）を併用すると cleaved Caspase3 の発現レベルの上昇、および Caspase3 の発現レベルの低下が認められた。以上の結果から、CDK4 阻害剤でオートファジーが誘導された細胞株（BT474、MDA-MB435S）においては、CDK4 阻害剤とオートファジー阻害（クロロキン、または ATG5、BECN1 のノックダウン）の併用により観察された細胞死はアポトーシスが誘導されたことによるものと判明し、CDK4 阻害剤投与により誘導されるオートファジーは細胞生存に寄与することが示唆された。

（7）Flavopiridol とオートファジー阻害の併用による細胞周期解析

細胞株が CDK4 阻害剤でオートファジーが誘導されうるのは CDK4 阻害剤の特異的な現象であるかどうかを確認するため、CDK4 阻害剤の代わりに Flavopiridol を用いて実験を行った。CDK4 阻害剤でオートファジーが誘導された細胞株 MDA-MB435S に Flavopiridol を投与し、p62 蛋白質の発現レベルの解析を行った。Flavopiridol を投与すると p62 蛋白質の発現レベルの低下が観察され、オートファジーが誘導されたことが示唆された。次に同細胞株に Flavopiridol とオートファジー阻害処理（クロロキン、または ATG5、BECN1 のノックダウン）を併用し細胞周期解析を行ったところ、併用により subG1 分画の上昇を認めた。以上のことから、MDA-MB435S では CDK4 阻害剤と同様に Flavopiridol でオートファジーが誘導され、Flavopiridol とオートファジー阻害処理（クロロキン、または ATG5、BECN1 のノックダウン）を併用すると細胞死が誘導されることが明らかになった。

<結論>

（1）G1/S 期で細胞周期停止を引き起こす濃度の CDK4 阻害剤の投与により一部の固形癌細胞株では細胞保護機能を有するオートファジーが誘導される。この特徴を有した細胞株ではオートファジー阻害を加えるとアポトーシスを引き起こす。

（2）CDK4 阻害剤投与によるオートファジーの誘導能はオートファジー阻害との併用で細胞死を引き起こす新たな抗腫瘍戦略の指標となる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 10 件)

1. Gene-expression profiles correlate with the efficacy of anti-EGFR therapy and chemotherapy for colorectal cancer.

Inoue M, Takahashi S, Soeda H, Shimodaira H, Watanabe M, Miura K, Sasaki I, Kato S, Ishioka C. *Int J Clin Oncol*. 2015 May 20. [Epub ahead of print]

2. Phase II trial of cetuximab plus irinotecan for oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapy-refractory patients with advanced and/or metastatic colorectal cancer: evaluation of efficacy and safety based on KRAS mutation status (T-CORE0801). Soeda H, Shimodaira H, Gamoh M, Ando H, Isobe H, Suto T, Takahashi S, Kakudo Y, Amagai K, Mori T, Watanabe M, Yamaguchi T, Kato S, Ishioka C. *Oncology*. 2014;87(1):7-20. doi: 10.1159/000360989. Epub 2014 Jun 24.

3. KRAS mutation in patients with metastatic colorectal cancer does not preclude benefit from oxaliplatin- or irinotecan-based treatment. Soeda H, Shimodaira H, Watanabe M, Suzuki T, Gamo M, Takahashi M, Komine K, Kato S, Ishioka C. *Mol Clin Oncol*. 2014 May;2(3):356-362. Epub 2014 Feb 10.

4. Safety verification trials of mFOLFIRI and sequential IRIS + bevacizumab as first- or second-line therapies for metastatic colorectal cancer in Japanese patients. Kato S, Andoh H, Gamoh M, Yamaguchi T, Murakawa Y, Shimodaira H, Takahashi S, Mori T, Ohori H, Maeda S, Suzuki T, Kato S, Akiyama S, Sasaki Y, Yoshioka T, Ishioka C; Tohoku Clinical Oncology Research and Education. *Oncology*. 2012;83(2):101-7.

〔学会発表〕(計 34 件)

1. Gene expression profiling correlate with the efficacy of anti-EGFR therapy and chemotherapy in colorectal cancer. 井上正広、高橋信、添田大司、下平秀樹、渡辺みか、三浦康、加藤俊介、石岡千加史 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会（2013 年 8 月仙台）

2. Synthetic lethal interaction of CDK inhibition and autophagy inhibition in human solid cancer cell lines.

Okada Y, Kato S, Sakamoto T, Oishi T, and Ishioka C. AACR Annual Meeting 2013, Washington DC, USA, 2013.

3. CDK 阻害剤とオートファジー阻害の併用はアポトーシスを誘導する 岡田 佳也、加藤 俊介、大石隆之、坂本 康寛、石岡 千加史 第 71 回日本癌学会学術総会（2012 年 9 月 札幌市）

4. CDK 阻害剤とオートファジー阻害併用による新たな抗腫瘍戦略 岡田 佳也、加藤 俊介、坂本 康寛、石岡 千加史 第 16 回がん分子標

の治療学会（2012年6月、）北九州市）

〔図書〕（計16件）

加藤俊介、三浦佳代、山口茂夫：がん薬物療法の最前線～抗体医薬品を中心に～ 血管新生を阻害する固形がん治療の抗体療法 医薬ジャーナル 51(1): 87-95, 2015.

加藤俊介、塩野雅俊：抗 VEGF 経路抗体薬 ベバシズマブ, アフリベルセプト, ラムシルマブ- 最新医学 最新医学社 69(3), 400-406, 2014.

加藤俊介：消化器がんにおける血管新生阻害剤の役割 がん分子標的治療 メディカルレビュー社 11(2): 119-126, 2013.

加藤俊介：大腸がんに対する新しい分子標的薬（レゴラフェニブとアフリバセプト）癌と化学療法 40: 6-9, 2013.

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等(計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤俊介 (Kato, Shunsuke)
順天堂大学大学院医学研究科・教授
研究者番号：40312657

(2) 研究分担者(2012年度のみ)

角道祐一 (KAKUDO, Yuichi)
東北大学加齢医学研究所・助教
研究者番号：10396484

(3) 連携研究者

なし