

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461182

研究課題名(和文) 上皮間葉移行(EMT)修飾による肺癌化学療法・分子標的治療抵抗性の克服

研究課題名(英文) Restoration of chemoresistance by modifying epithelial-to-mesenchymal transition.

研究代表者

瀧口 裕一 (Takiguchi, Yuichi)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：30272321

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：EGFR変異陽性ヒト肺腺がん株、HCC-827とPC-9細胞株にTGF-betaとFGF-2を曝露すると上皮間葉移行が誘導された。PC-9ではSmad3、HCC-827ではSmad3、MEK/Erk、mTOR経路の活性化を認めた。mTOR阻害剤(PP242)、メトホルミン、DMSOはそれぞれ上皮間葉移行をリバースした。上皮間葉転換は化学療法抵抗性を惹起し、PD-L1発現を亢進させたがそのリバースにより、部分的に薬剤感受性を回復し、PD-L1発現を抑制した。Pirfenidoneとnintedanibも上皮間葉移行をリバースした。以上より上皮間葉移行は新たながん治療標的になると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) is a malignant cancer phenotype. Two human lung adenocarcinoma cell lines with an EGFR mutation, PC-9 and HCC-827, were treated with TGF- $\beta$  and FGF-2 to induce EMT. A combination of TGF- $\beta$  and FGF-2 efficiently induced EMT in both cell lines: through Smad3 pathway in PC-9, and through Smad3, MEK/Erk, and mTOR pathways in HCC-827. The mTOR inhibitor PP242, metformin, and DMSO reverted EMT to different extents and through different pathways, depending on cell lines. EMT induction reduced the sensitivity to gefitinib in both cell lines and to cisplatin in HCC-827, and it increased PD-L1 expression in both cell lines. EMT reversion using each of the 3 agents partly restored chemosensitivity and suppressed PD-L1 expression. In addition, pirfenidone and nintedanib also reverted EMT. These findings suggest that EMT would be a good candidate for targeting cancer therapy.

研究分野：腫瘍内科学

キーワード：上皮間葉移行 TGF FGF EGFR メトホルミン ニンテダニブ ピルフェニドン

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍に対する薬物療法の大きな問題点のひとつとして薬剤耐性があるが、これは抗腫瘍薬治療後に残存した細胞が比較的長期間にわたって様々な耐性機構を獲得した結果生じるものである。この耐性獲得には癌細胞の遺伝子変異を伴うものもあることが分かってきた。従って、いったん獲得した耐性を克服することが癌薬物療法の向上に重要であり、そのための研究が精力的に行われている。しかし、たとえ獲得耐性を克服できたとしても、再び別の機序により耐性を獲得することは避けられず、この戦略では生存期間の延長はできても治癒は望めない。そもそも、最初の有効な薬物療法の段階において、total cell kill を達成できないことが治療上の大きな障壁と考えられ、上皮増殖因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異を有する肺腺癌に対して EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) を投与し、劇的な腫瘍縮小を認め、数ヶ月以上にわたって治療し続けた場合ですら、必ず少数の細胞が残存し、いずれ獲得耐性を生じ、再増悪をきたす。薬剤耐性を獲得する以前にもかかわらず薬物療法後に一定の細胞が残存する機序については、cancer stem cell の存在、EMT の介在などが想定されているが、いずれも仮説の域を出ておらず、またその詳細は不明である。初回治療において残存細胞を根絶する方法が見つければ耐性獲得する前に治癒に持ち込めるはずである。しかし残存細胞に対する研究は最近ようやく始まったばかりであり (*Cell* 141: 69-80, 2010)、これを標的とした治療法の試みも少ない。

一方、EMT とは上皮細胞が間葉系細胞に変化する現象であり (*J Cell Biol* 95: 333-9, 1982)、初期胚発生の過程で重要な役割を果たす。最近になり、EMT が細胞間接着性の低下、細胞運動の亢進などの形質獲得を介して、癌細胞の浸潤、転移に関与することが示唆されている (*Nat Rev Cancer* 2: 442-54, 2002)。さらには薬剤・放射線耐性にも関与する可能性が注目されている。薬剤耐性化した細胞を解析した結果、EMT 形質の獲得が観察されることが主な根拠であるが、その分子機構はほとんど分かっていない。すなわち抗腫瘍薬の曝露によりなぜ EMT 形質を獲得するのか、また EMT 形質を獲得した細胞がなぜ薬剤耐性を示すのか、全く分かっていない。これまで transforming growth factor (TGF)、hepatocyte growth factor (HGF)、fibroblast growth factor (FGF)、insulin-like growth factor (IGF) などの成長因子が EMT を誘導することが報告されているほか、感受性のある抗腫瘍薬を曝露したあとの細胞にも EMT 形質が認められることが報告されている。一方、mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害薬、DMSO などは EMT を抑制するとされる。また強いエピゲノム修飾作用をもつヒストン脱アセ

チル化酵素 (HDAC) や heat shock protein (HSP) 70/80 は薬剤耐性と EMT の両方に深く関与することが知られており、それぞれの阻害薬が入手可能である。すなわち、人工的に EMT を誘導したり抑制したりすることが可能で、その表現形を客観的に評価することが可能であることから、EMT 修飾と薬剤耐性との関係を検証的に解析する実験モデルの確立が可能であると考えられる。

### 2. 研究の目的

数種類のヒト非小細胞肺癌株を用い、in vitro および in vivo における殺細胞性抗腫瘍薬、分子標的治療薬による実験的治療を行い、治療後に残存し再増悪に寄与する細胞の特徴、特に上皮間葉移行

(epithelial-mesenchymal transition: EMT) との関係性を明らかにする。また、マウス in vivo において、治療後に残存する微小病変の分子生物学的解析を可能とする実験モデルを確立する。さらに、TGF-、mTOR 阻害薬、メトホルミン、dimethyl sulfoxide (DMSO)、HDAC 阻害薬、HSP 阻害薬などの EMT を修飾するとされる物質を殺細胞性抗腫瘍薬、分子標的治療薬と併用 (同時・異時) し、併用効果とその機序を解析する。これらを通じて、EMT 修飾による肺癌化学療法・分子標的治療抵抗性の克服という新たな治療戦略を追求する。

#### (1) In vitro における抗腫瘍薬曝露後の EMT 評価

EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌株に gefitinib、cisplatin、eribulin (微小管作用による抗腫瘍活性と同時に EMT 抑制作用を有することが示されている: 未発表データ) で処理し、残存する細胞の EMT 形質、その可逆性などを調べる。効率的に EMT を誘導する薬剤の濃度、処理時間などを決定し、親細胞と残存細胞の薬剤感受性を比較する。

#### (2) EMT 修飾による抗腫瘍薬抵抗性克服方法の探索

EMT の誘導を促進及び抑制する薬剤と gefitinib、cisplatin、eribulin を併用することにより、EMT 形質の半定量的変化と薬剤感受性の変化を解析し、EMT を修飾することにより薬物療法の効果が変化するかどうかを検証する。

#### (3) In vivo における抗腫瘍薬処理後の残存病変評価方法の確立

免疫不全 (SCID) マウスにヒト非小細胞肺癌株を皮下注射する xenograft 実験系において薬物療法を行い、著明に腫瘍を縮小させた後に再増悪する過程で EMT がどのような役割を果たしているか解析する実験モデルを確立する。しかしそのような状況では残存病変は微小であり、さらに EMT をきたしていると腫瘍組織として認識することが困難である。そこであらかじめ癌細胞に lacZ 遺伝子をトランスフェクトし、-gal

染色をすれば蛍光染色で簡単に識別でき、また ELISA により定量的評価ができるようにしておく。

(4) In vivo における EMT 修飾による抗腫瘍薬抵抗性克服方法の探索

上記 1、2 で明らかになった in vitro による知見を 3 で確立した in vivo モデルに応用し、EMT を修飾することにより癌薬物療法の効果を変化させることを示し、再増悪を予防する治療方法を明らかにする。

### 3. 研究の方法

4 つのヒト肺腺癌細胞株 (EGFR 野生型 1、変異型 3) に対し、in vitro で薬剤による EMT の修飾 (誘導および抑制) を行い、その形質変化を ELISA、ウエスタンブロット、RT-PCR にて半定量評価する。EMT 形質を獲得・抑制することによる抗腫瘍薬感受性の変化を調べる。また EMT 修飾薬と抗腫瘍薬の同時併用を行い、EMT を抑制することによる薬物療法後の残存細胞に対する効果を確認する。次に、EMT 修飾薬による薬剤感受性変化の機序を EMT 修飾薬が標的とする分子およびその下流シグナルに着目して解明する。最後に、癌細胞に lacZ 遺伝子を導入し、-gal 蛍光標識により容易に識別できるように工夫したマウス xenograft モデルにより癌の再発モデルを作成し、EMT 修飾による薬物療法後の残存細胞の根絶 (治療) をもたらす治療戦略の可能性を探索する。

EMT 形質と薬剤感受性との関係を定量的に評価にする。薬剤耐性を示す残存細胞が EMT 形質を呈することは、上記のように申請者の予備実験によっても、またこれまでの多くの報告によっても示されているが、EMT 形質を獲得した細胞が必ずしも薬剤耐性であるとは示されていない。従って、EMT 形質獲得が直ちに薬剤耐性につながる可能性、EMT 形質は薬剤耐性の結果でしかない可能性、EMT 形質獲得は直ちに薬剤耐性獲得につながるが、薬剤耐性を獲得しやすくする可能性、などの仮説が成り立つと思われる。これらの仮説を検証するために以下の実験を in vitro において行う。

細胞株 (いずれもヒト肺腺癌由来) : A549 (EGFR wild)、PC9、HCC0827、HCC4006 (以上、EGFR exon 19 deletion) の 4 株

EMT 誘導薬 : TGF 1/2      EMT 阻害薬 : DMSO、mTOR 阻害薬 (PP242、rapamycin)、HSP 70/80 阻害薬、HDAC 阻害薬

抗腫瘍薬 : gefitinib、cisplatin、eribulin (抗腫瘍効果と EMT 抑制効果を併せ持つ)

EMT 形質の評価方法 : 形態変化、E-cadherin の発現低下、N-cadherin、vimentin、fibronectin の発現亢進 (免疫組織染色、ウエスタンブロット、ELISA、RT-PCR)

薬剤感受性アッセイ方法 : MTT assay (必要により colonogenic assay で確認)

- (1) 複数の細胞株をあらかじめ薬剤処理することにより EMT を誘導 (あるいは抑制) し、その細胞の gefitinib、cisplatin、eribulin 感受性を調べ、親株と比較する。
- (2) この際、EMT 獲得が薬剤耐性獲得に直結するとは限らないので、抗腫瘍薬を投与して耐性になる過程を経時的に評価し、耐性化のしやすさを親株と比較する。
- (3) Gefitinib、cisplatin、eribulin と EMT 修飾薬を同時に併用することにより、抗腫瘍薬と EMT 修飾薬の相互効果 (相乗・相加・相殺) を評価し、その時の EMT 形質獲得状況との対比を行う。
- (4) 4 つの細胞株を用いるので、細胞株によっては EMT 修飾薬による EMT 誘導効率に差を認める可能性も高い。この場合、EMT 形質の程度と薬剤耐性獲得の程度についての比較検討を行う。

### 4. 研究成果

活性型 EGFR 遺伝子変異を有するヒト肺腺がん株、HCC-827 および PC-9 細胞株において、種々の操作による上皮間葉転換およびそのリバースを試みた。評価は細胞形態、間葉系マーカー (vimentin、fibronectin)、上皮型マーカー (e-cadherin)、slug の発現 (RT-PCR および FISH による)、遊走能によった。細胞傷害性は MTT assay、細胞周期、apoptosis assay によった。作用機序の解析は Smad3、MEK/Erk、mTOR 経路のリン酸化を Western blotting にて評価した。いずれの細胞株においても TGF-beta と FGF-2 の同時曝露により上皮間葉転換が誘導されたが、その機序は細胞株特異性があり、PC-9 では Smad3 経路、HCC-827 では Smad3、MEK/Erk、mTOR 経路の活性化が認められた。mTOR 阻害剤 (PP242)、メトホルミン、DMSO はそれぞれ上皮間葉転換を薬剤特異的な機序によってリバースした。上皮間葉転換は化学療法抵抗性を惹起すると同時に、がん細胞表面の PD-L1 の発現を著しく亢進させた。mTOR 阻害剤 (PP242)、メトホルミン、DMSO によって上皮間葉転換のリバースをかけると、部分的に薬剤感受性を回復し、PD-L1 の発現を抑制した。

一方、特発性肺線維症の治療薬として使われる nintedanib は EMT を抑制することが知られており、同じく抗線維化薬である pirfenidone も TGF-beta を抑制することが知られている。そこで、既に市販されている pirfenidone や nintedanib が EMT をリバースすることができれば、EGFR-tyrosin kinase inhibitor による薬剤耐性克服に何らかの役割を果たすことが期待できる。そこで HCC-827 および PC-9 細胞株に TGF-beta/FGF-2 により EMT 導入した細胞に in vitro で pirfenidone、nintedanib を投与し、細胞形態、間葉系マーカー (vimentin、

fibronectin)、上皮型マーカー (e-cadherin)、slug と PD-L1 の発現 (RT-PCR および FISH による)、遊走能を調べた。その結果、e-cadherin と vimentin 発現の変化を除くすべての指標で EMT をリバースしていることが示された。

これらのことから、EMT ががん治療における新たな治療標的として研究の価値があることを示していると考えられた。

#### 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 24 件)

1. Shiiba, M., Yamagami, H., Yamamoto, A., Minakawa, Y., Okamoto, A., Kasamatsu, A., Sakamoto, Y., Uzawa, K., Takiguchi, Y. and Tanzawa, H. (2017) Mefenamic acid enhances anticancer drug sensitivity via inhibition of aldo-keto reductase 1C enzyme activity. *Oncol Rep* 37, 2025-2032. (査読あり)
2. Sakaida, E., Ebata, T., Iwasawa, S., Kurimoto, R., Yonemori, S., Ota, S., Nakatani, Y., Sekine, I. and Takiguchi, Y. (2017) Potential Activity of Amrubicin as a Salvage Therapy for Merkel Cell Carcinoma. *Intern Med* 56, 567-570. (査読あり)
3. Miura, S., Maemondo, M., Iwashima, A., Harada, T., Sugawara, S., Kobayashi, K., Inoue, A., Nakagawa, T., Takiguchi, Y., Watanabe, H., Ishida, T., Terada, M., Kagamu, H., Gemma, A. and Yoshizawa, H. (2017) A phase II study of carboplatin plus weekly paclitaxel with bevacizumab for elderly patients with non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ016). *Inv New Drugs* 35, 227-234. (査読あり)
4. Hatogai, K., Fujii, S., Kojima, T., Daiko, H., Doi, T., Ohtsu, A., Ochiai, A., Takiguchi, Y. and Yoshino, T. (2017) Concordance between PIK3CA mutations in endoscopic biopsy and surgically resected specimens of esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 17, 36. (査読あり)
5. Takiguchi, Y. (2016) A Dilemma on Re-biopsy in the Era of Precision Cancer Therapy. *Inter Med* 55, 1683-1684. (査読あり)
6. Takayama, K., Katakami, N., Yokoyama, T., Atagi, S., Yoshimori, K., Kagamu, H., Saito, H., Takiguchi, Y., Aoe, K., Koyama, A., Komura, N. and Eguchi, K. (2016) Anamorelin (ONO-7643) in Japanese patients with non-small cell lung cancer and cachexia: results of a randomized phase 2 trial. *Supportive Care Cancer* 24, 3473-3480. (査読あり)
7. Takayama, K., Atagi, S., Imamura, F., Tanaka, H., Minato, K., Harada, T., Katakami, N., Yokoyama, T., Yoshimori, K., Takiguchi, Y., Hataji, O., Takeda, Y., Aoe, K., Kim, Y.H., Yokota, S., Tabet, H., Tomii, K., Ohashi, Y., Eguchi, K. and Watanabe, K. (2016) Quality of life and survival survey of cancer cachexia in advanced non-small cell lung cancer patients-Japan nutrition and QOL survey in patients with advanced non-small cell lung cancer study. *Supportive Care Cancer* 24, 3495-3505. (査読あり)
8. Tada, Y., Hiroshima, K., Shimada, H., Shingyoji, M., Suzuki, T., Umezawa, H., Sekine, I., Takiguchi, Y., Tatsumi, K. and Tagawa, M. (2016) An intrapleural administration of zoledronic acid for inoperable malignant mesothelioma patients: a phase I clinical study protocol. *SpringerPlus* 5, 195. (査読あり)
9. Sakaida, E., Iwasawa, S., Kurimoto, R., Ebata, T., Imai, C., Oku, T., Sekine, I., Tada, Y., Tatsumi, K. and Takiguchi, Y. (2016) Safety of a short hydration method for cisplatin administration in comparison with a conventional method—a retrospective study. *Jap J Clin Oncol* 46, 370-377. (査読あり)
10. Kurimoto, R., Iwasawa, S., Ebata, T., Ishiwata, T., Sekine, I., Tada, Y., Tatsumi, K., Koide, S., Iwama, A. and Takiguchi, Y. (2016) Drug resistance originating from a TGF-beta/FGF-2-driven epithelial-to-mesenchymal transition and its reversion in human lung adenocarcinoma cell lines harboring an EGFR mutation. *Inter J Oncol* 48, 1825-1836. (査読あり)
11. Kozuki, T., Nogami, N., Kitajima, H., Iwasawa, S., Sakaida, E., Takiguchi, Y., Ikeda, S., Yoshida, M., Kato, T., Miyamoto, S., Sakamaki, K., Shinkai, T. and Watanabe, K. (2016) Feasibility study of first-line chemotherapy using Pemetrexed and Bevacizumab for advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer in elderly patients: TORIG1015. *BMC Cancer* 16, 1-7. (査読あり)
12. Jansen, A., van Deuren, M., Miller, J., Litzman, J., de Gracia, J., Saenz-Cuesta, M., Szaflarska, A., Martelius, T., Takiguchi, Y., Patel, S., Misbah, S. and Simon, A. (2016) Prognosis of Good syndrome: mortality and morbidity of thymoma associated immunodeficiency in

- perspective. Clin Immunol 171, 12-17. (査読あり)
13. Ishiwata, T., Iwasawa, S., Kurimoto, R., Ebata, T. and Takiguchi, Y. (2016) Prophylactic dexamethasone for radiation-induced bone-pain flare. Lancet Oncol 17, e39-40. (査読あり)
  14. Hatogai, K., Kitano, S., Fujii, S., Kojima, T., Daiko, H., Nomura, S., Yoshino, T., Ohtsu, A., Takiguchi, Y., Doi, T. and Ochiai, A. (2016) Comprehensive immunohistochemical analysis of tumor microenvironment immune status in esophageal squamous cell carcinoma. Oncotarget 7, 47252-47264. (査読あり)
  15. Hatogai, K., Fujii, S., Kojima, T., Daiko, H., Kadota, T., Fujita, T., Yoshino, T., Doi, T., Takiguchi, Y. and Ohtsu, A. (2016) Prognostic significance of tumor regression grade for patients with esophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant chemotherapy followed by surgery. J Surg Oncol 113, 390-396. (査読あり)
  16. Ebata, T., Okuma, Y., Nakahara, Y., Yomota, M., Takagi, Y., Hosomi, Y., Asami, E., Omuro, Y., Hishima, T., Okamura, T. and Takiguchi, Y. (2016) Retrospective analysis of unknown primary cancers with malignant pleural effusion at initial diagnosis. Thorac Cancer 7, 39-43. (査読あり)
  17. Yamada, K., Saito, H., Kondo, T., Murakami, S., Masuda, N., Yamamoto, M., Igawa, S., Katono, K., Takiguchi, Y., Iwasawa, S., Kurimoto, R., Okamoto, H., Shimokawa, T., Hosomi, Y., Takagi, Y., Kishi, K., Ohba, M., Oshita, F. and Watanabe, K. (2015) Multicenter Phase II Study of Nedaplatin and Irinotecan for Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Lung: Thoracic Oncology Research Group 0910. Anticancer Res 35, 6705-6711. (査読あり)
  18. Takiguchi, Y., Iwasawa, S., Minato, K., Miura, Y., Gemma, A., Noro, R., Yoshimori, K., Shingyoji, M., Hino, M., Ando, M. and Okamoto, H. (2015) Phase II study of carboplatin, docetaxel and bevacizumab for chemotherapy-naïve patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. Int J Clin Oncol 20, 659-667. (査読あり)
  19. Shiiba, M., Uzawa, K., Kasamatsu, A., Endo-Sakamoto, Y., Takiguchi, Y., Tanzawa, H. and Fujita, S. (2015) Development of medicines for enhancing chemo-sensitivity and radio-sensitivity and uppression of metastasis of cancer cells by drug repositioning method. Journal of The Japanese Stomatol Soc 64, 254-261. (査読あり)
  20. Shiiba, M., Saito, K., Yamagami, H., Nakashima, D., Higo, M., Kasamatsu, A., Sakamoto, Y., Ogawara, K., Uzawa, K., Takiguchi, Y. and Tanzawa, H. (2015) Interleukin-1 receptor antagonist (IL1RN) is associated with suppression of early carcinogenic events in human oral malignancies. Inter J Oncol 46, 1978-1984. (査読あり)
  21. Kurimoto, R., Sekine, I., Iwasawa, S., Sakaida, E., Tada, Y., Tatsumi, K., Takahashi, Y., Nakatani, Y., Imai, C. and Takiguchi, Y. (2015) Alveolar hemorrhage associated with pemetrexed administration. Intern Med 54, 833-836. (査読あり)
  22. Kubota, K., Sakai, H., Katakami, N., Nishio, M., Inoue, A., Okamoto, H., Isobe, H., Kunitoh, H., Takiguchi, Y., Kobayashi, K., Nakamura, Y., Ohmatsu, H., Sugawara, S., Minato, K., Fukuda, M., Yokoyama, A., Takeuchi, M., Michimae, H., Gemma, A. and Kudoh, S. (2015) A randomized phase III trial of oral S-1 plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: TCOG0701 CATS trial. Ann Oncol 26, 1401-1408. (査読あり)
  23. Kasamatsu, A., Uzawa, K., Minakawa, Y., Ishige, S., Kasama, H., Endo-Sakamoto, Y., Ogawara, K., Shiiba, M., Takiguchi, Y. and Tanzawa, H. (2015) Decorin in human oral cancer: a promising predictive biomarker of S-1 neoadjuvant chemosensitivity. Biochem Biophys Res Commun 457, 71-76. (査読あり)
  24. Ishii, T., Iwasawa, S., Kurimoto, R., Maeda, A., Takiguchi, Y. and Kaneda, M. (2015) Crizotinib-Induced Abnormal Signal Processing in the Retina. PLoS one 10, e0135521. (査読あり)
- 〔学会発表〕(計 7件)
1. Nokihara, H., Hida, T., Kondo, M., Hak Kim, Y., Azuma, K., Seto, T., Takiguchi, Y., Nishio, M., Yoshioka, H., Imamura, F., Hotta, K., Watanabe, S., Goto, K., Nakagawa, K., Mitsudomi, T., Yamamoto, N., Kuriki, H., Asabe, R., Tanaka, T. and Tamura, T. (2016) Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naive ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): Primary results from the J-ALEX study. 2016 ASCO. (J Clin Oncol 34, suppl; abstr 9008, 2016) McCormick Place, 2016年6月3日~7日、Chicago, IL, USA.
  2. Kurimoto, R., Iwasawa, S., Ebata, T.,

- Ishiwata, T., Sekine, I., Tada, Y., Tatsumi, K., Koide, S., Iwama, A. and Takiguchi, Y. (2016) Alteration of drug sensitivity according to the induction and reversion of epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in human lung adenocarcinoma cell lines harboring an EGFR mutation. 2016 Annual Meeting: American Association for Cancer Research. Ernest N. Morial Convention Center, 2016年4月16日～20日、New Orleans, LA, USA.
3. Ishii, T., Iwasawa, S., Kurimoto, R., Maeda, A., Takiguchi, Y. and Kaneda, M. (2015) Crizotinib disrupt visual processing in the mouse retina. Neuroscience 2015. McCormick Place, 2015年10月17日～21日、Chicago, IL, USA.
4. Li, Z., Okamoto, S., Morinaga, T., Jiang, Y., Kubo, S., Sekine, I., Takiguchi, Y., Tada, Y., Tatsumi, K., Shimada, H., Hiroshima, K. and Tagawa, M. (2015) A HSP90 inhibitor produced synergistic cytotoxicity with nutlin-3a on mesothelioma by inhibiting AKT and MDMX activities. 第74回日本癌学会学術総会. (Program 88, 2015) 名古屋国際センター, 2015年10月8日～10日、名古屋、愛知.
5. Kasahara, K., Kiura, K., Nogami, N., Takayama, K., Takiguchi, Y., Hirashima, T., Aoe, K., Hayashi, H., Saka, H., Takahashi, K., Imamura, F., Oizumi, S., Inoue, A., Satouchi, M., Tatsumi, M., Nakamura, T., Enatsu, S., Tamura, T. and Nakagawa, K. (2015) Phase 2: Docetaxel with or without ramucirumab as therapy for nonsmall cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) activating mutations after prior EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) and platinum-based chemotherapy. The 18th European Cancer Congress 2015. Messe Wien Exhibition & Congress Centre, 2015年9月25日～29日、Viena, Austria.
6. Harada, T., Miura, S., Maemondo, M., Iwashima, A., Sugawara, S., Kobayashi, K., Inoue, A., Nakagawa, T., Takiguchi, Y., Watanabe, H., Seike, M., Ishida, T., Terada, M., Gemma, A. and Yoshizawa, H. (2015) NEJ016: Phase II study of carboplatin and weekly paclitaxel plus bevacizumab followed by bevacizumab for highly selected elderly nonsquamous non-small cell lung cancer patients. The 18th European Cancer Congress 2015. Messe Wien Exhibition & Congress Centre, 2015年9月25日～29日、Viena, Austria.
7. Takiguchi, Y. (2015) Recent challenge in the treatment of unresectable locally advanced lung cancer (International

Symposium). 第55回日本呼吸器学会学術講演会. (日本呼吸器学会誌 4, 32, 2015) 東京国際フォーラム, 2015年4月17日～19日、東京、千代田区.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 出願年月日：  
 国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 取得年月日：  
 国内外の別：

〔その他〕  
 ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

瀧口 裕一 (Takiguchi, Yuichi)  
 千葉大学・大学院医学研究院・教授  
 研究者番号：30272321

### (2) 研究分担者

岩澤 俊一郎 (Iwasawa, Shunichiro)  
 千葉大学・医学部附属病院・講師  
 研究者番号：00527913

関根 郁夫 (Sekine, Ikuo)  
 筑波大学・医学医療系・教授  
 研究者番号：10508310

### (3) 連携研究者

なし

### (4) 研究協力者

なし