

令和元年6月14日現在

機関番号：84420

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04707

研究課題名(和文)患者由来細胞のキノーム解析による標的キナーゼ活性定量法を用いた薬剤耐性機序の解明

研究課題名(英文) Discovery of drug resistant mechanism by kinome analysis using patient derived cultured cells

研究代表者

朝長 毅 (Tomonaga, Takeshi)

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・医薬基盤研究所 創薬デザイン研究センター・上級研究員

研究者番号：80227644

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、大規模リン酸化プロテオミクスとインフォマティクスを用いた網羅的キナーゼ活性解析により、肺がん、大腸がん患者の薬剤抵抗性克服及び患者ごとに最適な治療法の提案を行うことを目的とした。セツキシマブ感受性・耐性の大腸がん患者由来細胞株およびオシメルチニブ感受性・耐性の肺がん患者由来細胞株を用いてプロテオーム・リン酸化プロテオーム解析を行った結果、患者ごとに変動するタンパク質・リン酸化サイトが異なること、また薬剤耐性に関与するキナーゼ群が異なることを見出した。それらのキナーゼに対する阻害剤が個々の患者にとって有用であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、まず、大規模リン酸化プロテオミクスとインフォマティクスを用いた網羅的キナーゼ活性定量法を確立したことである。また、この手法を用いることで、薬剤抵抗性の機序を解明したことおよび患者の分子生物学的多様性を明らかにしたことである。本研究の社会的意義は、がん治療はがん種別の画一的治療法ではなく、個々の患者に最適な治療法が必要であることを再認識できたこと、および新規治療標的となるキナーゼを同定できたことである。我々が開発した手法は、大腸がんや肺がんにとどまらず、あらゆる疾患に応用でき、真の個別化医療の実現のための有用なツールとなると思われる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed at development of a novel method using phosphoproteomic and bioinformatics to identify therapeutic target kinases which are most suitable for each patient and also overcome drug resistance. Patient derived cell lines (PDCs) were obtained from Cetuximab sensitive/resistant colorectal cancer patients and Osimertinib sensitive/resistant lung cancer patients. These PDCs were subjected to phosphoproteomic analysis. As a result, several kinases were activated in Cetuximab and Osimertinib resistant PDCs, respectively. These activated kinases are very different from patient to patient and it was suggested that inhibitors to those kinases would be useful for individual patients. This method is considered to be very useful for realizing Precision Medicine.

研究分野：プロテオミクス

キーワード：リン酸化プロテオーム解析 薬剤耐性機序 大腸がん 肺がん

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

がん治療法の進歩、特に新しい分子標的薬の登場により、患者の予後が著しく改善した。しかし、それらの治療法は多くの場合1年以内に不応となり、治療による二次耐性が大きな問題となっているが、治療抵抗性の機序の解明はほとんど進んでいない。また、分子標的薬は非常に高価であるため、効果の少ない患者に使い続けることは、我が国の医療費を圧迫しかねない。従って、薬剤抵抗性の原因の解明と個々の患者によりよい治療法の開発が必須である。

### 2. 研究の目的

本研究では、分子標的薬の標的であるキナーゼの活性状態を、大規模リン酸化プロテオミクスによるキノーム解析と独自のインフォマティクスを用いて網羅的に定量することにより、薬剤抵抗性の機序を解明することを目的とする。また、解析材料として、一般の培養細胞株だけでなく、肺がんと大腸がん患者で薬物療法を行う予定の患者の治療前後の組織から直接樹立した培養細胞株や Xenograft モデルを用いて解析を行う。

### 3. 研究の方法

平成 28 年度は、既存の培養細胞株を用いた網羅的キナーゼ活性解析法の構築及び肺がん、大腸がんの薬剤感受性株と抵抗性株を用いた薬剤抵抗性の機序の解明を行う。それと平行して、分子標的薬治療対象肺がん、大腸がん患者由来の培養細胞株と Xenograft モデルの作製を行う。平成 29 年度以降は、前年度作製した患者由来細胞株及び Xenograft モデルを用いて、網羅的キナーゼ活性の定量解析による薬剤抵抗性に関わるキナーゼの同定を行い、得られた因子に対して、キナーゼ阻害剤及びノックダウンやノックアウトを用いた検証と薬剤抵抗性獲得機序の解明を行う。さらに、現在分子標的薬の対象とならない症例に対して、遺伝子変異によらない薬効予測法の開発を行い、各症例に最適な副作用の少ない治療法を提案する。

### 4. 研究成果

#### 1. 培養細胞株を用いた網羅的キナーゼ活性解析法の構築

薬剤の直接のターゲットであるキナーゼの活性化状態を指標とした薬剤感受性予測法(コンパニオン診断薬)の技術開発を行った。キナーゼの中で最も多くの阻害剤の標的となっている受容体型チロシンキナーゼ(RTK)の活性を予測するために、チロシンリン酸化プロテオーム解析法の高感度化を行った。最終的に定常状態の培養細胞株から 1000 個 ~ 1600 個のチロシンリン酸化を定量することが可能になった(先行研究の 3 倍の同定数、Abe et al., J Proteome Res 2017)。

リン酸化プロテオーム解析は前処理工程数が多く、マニュアルで実施するには前処理技術の習熟が必要であり、スループットに限界を有する。そのため、100 検体以上のプロテオーム・リン酸化プロテオーム解析に対応可能なサンプル処理の自動化装置と前処理法について独自設計を行い、マニュアルと同等レベルの高品質なサンプルの自動化処理を可能にした。

#### 2. 既存の肺がん、大腸がんの薬剤感受性株と抵抗性株を用いた薬剤抵抗性の機序の解明

次に臨床サンプルを解析する前段階として、大腸がんと肺がん培養細胞株を用いた解析を行った。それぞれの薬剤感受性細胞株と耐性細胞株の解析から、薬剤感受性予測に有用なキナーゼを複数特定し、そのキナーゼ阻害剤によって、耐性細胞株の細胞増殖を抑制できることを確認した。特に、大腸がんのセツキシマブ耐性培養細胞株を用いた実験から、EGFR-SRC-PRKCD カスケードのシグナルが活性化していることを同定し、そのカスケード上にあるキナーゼ阻害剤がセツキシマブ耐性大腸がん培養細胞の増殖を抑制することを見出した(Abe et al., Sci Rep 2017)。

#### 3. 分子標的薬療法対象肺がん、大腸がん患者由来の培養細胞株と Xenograft モデルの作製

進行肺がん患者ならびに進行大腸がん患者の臨床検体を用いて、肺がん細胞株(10株)・大腸がん細胞株(20株)を新たに樹立した。PDX モデルに関しては、5株については継代に成功し保管した。また、計 40 症例について分子標的薬標的遺伝子およびがん関連遺伝子の変異解析を行った。

#### 4. 患者由来細胞株及び Xenograft モデルを用いた網羅的キナーゼ活性の定量解析による薬剤抵抗性に関わる因子の同定

患者由来細胞株を用いた薬効予測法を開発するため、大腸がんについては、セツキシマブ(Cmab)、ペバシズマブ(Bmab)の感受性・耐性の患者に由来する細胞株、それぞれ 9 細胞株(効果判定 progression disease(PD): stable disease(SD): partial response(PR)=3:1:5)、11 細胞株(効果判定 PD:PR=5:6)を用い、プロテオーム・リン酸化プロテオーム解析を行った。取得した解析データについて KSEA 解析および共発現解析を実施した。Bmab 耐性株、Cmab 耐性株(臨床効果判定が PD)において、感受性群(臨床効果判定が PR)と比較し、Bmab 耐性株では 18 個、Cmab 耐性株では 13 個の活性化しているキナーゼ群を同定した(P < 0.01)。

また共発現解析を実施した結果、33 種類の細胞内複合体の共発現異常因子を同定し、複数個

の Bmab 耐性株または Cmab 感受性株に特異的な因子を見出した。Bmab 耐性株では感受性株に比して spliceosome 複合体に発現異常を有する株が多くみられた。Cmab 感受性株では耐性株に比して ribosome 複合体に発現異常を有する株が多くみられた。

肺がん患者由来細胞株では Osimertinib 感受性・耐性の合計 6 株を解析した。Osimertinib の標的である EGFR の発現・リン酸化状態と Osimertinib 感受性との関連は、プロテオミクスデータからは認められなかった。従って、リン酸化修飾定量データを用いたキナーゼ活性プロファイルを用いた Osimertinib 感受性株、耐性株について実施した。まず、それぞれの細胞株内の Osimertinib 処理前後におけるキナーゼ活性変動に着目して検討を行った。その結果、105 キナーゼで統計的に信頼性の高い活性スコアが付加算出された。Osimertinib 処理前後における耐性株内キナーゼ活性変動は、EGFR リン酸化状態と同様に株によって様々なパターンを示した。さらに Osimertinib 処理前のリン酸化プロテオミクスデータを、感受性株・耐性株間で比較した。その結果、いくつかのキナーゼ活性が感受性株に比べて耐性株で恒常的に高く、また Osimertinib 処理によっても活性阻害を受けないことが明らかとなった。

## 5 . 分子標的薬の対象とならない症例の遺伝子変異によらない薬効予測因子の同定と治療法の提案

融合遺伝子陽性大腸がん細胞株より、新たな治療標的の候補として IGF1R 経路を発見した。また、大腸がんや肺がんで低頻度に認められている NTRK 融合遺伝子陽性がん細胞における NTRK 阻害薬耐性機構とその克服法を発見した (Fuse et al, Mol Can Thera. 2017)。そのほかにも、BRAF-V600E 変異大腸がん、KRAS 変異大腸がんを NGS およびデジタル PCR より選り出し、手術検体より樹立した細胞株 (PDC: Patient derived cell line) において、RAF, RAS 経路といった MAPK 経路に依存する PDC の集団と MAPK 経路のみに依存しない集団を発見した。

肺がんの 1%で見つかる ROS1 融合遺伝子陽性がんにおいて、阻害薬依存的に増殖をするユニークな耐性細胞を発見しその性状と新規標的経路をリン酸化プロテオーム解析や薬剤感受性試験等を駆使し、発見した (Ogura et al, Sci Rep. 2017)。また、デジタル PCR を駆使した EGFR 陽性肺がんにおける耐性変異 T790M の、活性化変異に対する比率を測定し、第 3 世代 EGFR 阻害薬の薬効に関わることを発見し発表した。(Ariyasu et al, Lung Cancer, 2018) ROS1 融合遺伝子陽性肺がん細胞株を用いて、新たな ROS1 阻害薬の評価を行うためのモデル構築を行い、ゲランガムを用いた新たな浮遊培養法での評価方法を構築することに成功した (Gong et al, BBRC, 2018)。この方法を駆使して、新たな耐性克服薬等の評価を行った。また、ALK 融合遺伝子陽性肺がんの ALK 阻害薬耐性機構の探索とその克服法の発見を目指した研究を行い、新たに重複変異による獲得耐性と克服法を発見することに貢献した (Okada et al, EBioMedicine, 2019)。また、メカニズム不明の ALK 融合遺伝子陽性肺がん症例から樹立した細胞株を、NGS 解析、薬剤感受性試験、リン酸化プロテオーム解析を行うことで、その耐性機構の一端を発見することに貢献した。

## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 16 件)

1. Gong B, [Fujita N](#), [Katayama R](#). et al, Secreted PD-L1 variants mediate resistance to PD-L1 blockade therapy in non-small cell lung cancer. J. Exp. Med., 2019, 216(4):982-1000., doi: 10.1084/jem.20180870
2. Okada K, [Nishio M](#), [Fujita N](#), [Katayama R](#). et al, Prediction of ALK mutations mediating ALK-TKIs resistance and drug re-purposing to overcome the resistance. EBioMedicine, 2019, 41:105-119, doi: 10.1016/j.ebiom.2019.01.019.
3. Abe Y, [Nagayama S](#), [Adachi J](#), [Tomonaga T](#). et al, Improved phosphoproteomic analysis for phosphosignaling and active-kinome profiling in Matrigel-embedded spheroids and patient-derived organoids. Sci Rep 2018, 8:11401. doi: 10.1038/s41598-018-29837-1.
4. Narumi, R., [Tomonaga, T.](#), [Adachi, J.](#) et al, Cell-free synthesis of stable isotope-labeled internal standards for targeted quantitative proteomics. Synth Syst Biotechnol 2018, 3, 97-104. doi: 10.1016/j.synbio.2018.02.004
5. Gong B, [Fujita N](#), [Katayama R](#). et al, 3D culture system containing gellan gum restores oncogene dependence in ROS1 rearrangements non-small cell lung cancer. Biochem Biophys Res Commun 2018, 501:527-533. doi:10.1016/j.bbrc.2018.05.031.
6. Uchibori K, [Nishio M](#), [Fujita N](#), [Katayama R](#). et al, Identification of mutation accumulation as resistance mechanism emerging in first-line osimertinib treatment. J Thorac Oncol 2018, 13:915-925. doi:10.1016/j.jtho.2018.04.005.
7. Ariyasu R, [Nishio M](#), [Katayama R](#). et al, High ratio of T790M to EGFR activating mutations correlate with the osimertinib response in non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2018, 117:1-6. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.12.018.
8. [Katayama R](#). Drug resistance in anaplastic lymphoma kinase-rearranged lung cancer. Cancer Sci 2018, 109:572-580. doi: 10.1111/cas.13504.

9. Abe, Y., Adachi, J., and Tomonaga, T. et al, Deep Phospho- and Phosphotyrosine Proteomics Identified Active Kinases and Phosphorylation Networks in Colorectal Cancer Cell Lines Resistant to Cetuximab. *Sci Rep* 2017, 7, 10463. doi: 10.1038/s41598-017-10478-9
10. Ogura, H., Adachi, J., Tomonaga, T., Fujita, N., and Katayama, R. et al, TKI-addicted ROS1-rearranged cells are destined to survival or death by the intensity of ROS1 kinase activity. *Sci Rep* 2017, 7, 5519. doi: 10.1038/s41598-017-05736-9
11. Fuse MJ, Fujita N., Katayama R et al, Mechanisms of Resistance to NTRK Inhibitors and Therapeutic Strategies in NTRK1-Rearranged Cancers. *Mol Cancer Ther.* 2017 Oct;16(10):2130-2143. doi:10.1158/1535-7163.MCT-16-0909.
12. Katayama R Therapeutic strategies and mechanisms of drug resistance in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged lung cancer. *Pharmacol Ther.* 2017 Sep;177:1-8. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.015.
13. Abe Y, Adachi J., Tomonaga T. et al, Deep phosphotyrosine proteomics by optimization of phosphotyrosine enrichment and MS/MS parameters. *J Proteome Res.* 2017, 16, 1077-1086.
14. Adachi J., Tomonaga T. et al, Improved Proteome and Phosphoproteome Analysis on a Cation Exchanger by Combined Acid and Salt Gradient. *Anal Chem.* 2016, 8816, 7899-7903.

〔学会発表〕(計 32 件)

1. Discovery of novel drug targets using state-of-the-art proteomics technology and its application to personalized medicine , 口頭, 朝長 毅 : 未来創薬医療イノベーションシンポジウム, 大阪, 2019年3月20日,
2. Cellular diversity by genetic and non-genetic alteration in cancer induces acquired resistance in NSCLC, 口頭, R. Katayama, B. Gong, K. Okada, M. Nishio, N. Fujita, 11th AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research: Biology to Precision Medicine (Maui, USA), 2019年2月8日~2019年2月12日,
3. プロテオミクスを駆使したがん最適医療への挑戦, 口頭, 足立 淳 : 第25回日本質量分析学会 北海道談話会, 札幌, 2019年2月8日,
4. 最先端プロテオミクスを活用した未来医療戦略, 口頭, 朝長 毅 : 創薬サイエンス部門シンポジウム~未来医療を推進する革新的技術のフロンティア~, 大阪, 2019年1月11日,
5. Detection, prediction, and investigation of the resistance mechanisms to EGFR-TKIs in EGFR mutated NSCLC, 口頭, R. Katayama, 第59回 日本肺癌学会学術集会(東京), 2018年11月30日~12月1日,
6. Anticancer drug resistance caused by cancer cell evolution and diversity, 口頭, R. Katayama, N. Fujita, 第41回日本分子生物学会年会(横浜), 2018年11月28日~29日,
7. 薬剤感受性システム生物学を切り開くマルチ翻訳後修飾の薬理プロテオーム解析, ポスター, 阿部雄一, 朝長 毅, 足立 淳: 第41回日本分子生物学会年会, 横浜, 2018年11月28日 - 30日,
8. 最先端プロテオミクス技術を用いた新規創薬標的因子の探索と個別化医療への応用. 口頭, 朝長 毅 : 第63回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会, 千葉, 2018年11月2日 - 4日,
9. Pharmacoproteomic analysis targeting multiple post-translational modifications for systems biology in drug sensitivity. 口頭, Y Abe, T. Tomonaga, J. Adachi: 第77回日本癌学会学術総会, 大阪, 2018年9月27日 - 29日,
10. Prediction of TKI resistance in lung cancer through the experimental models and in silico simulations, 口頭, R. Katayama, N. Fujita, 第77回日本癌学会学術総会(大阪), 2018年9月27日~29日,
11. Improvement of proteomic analysis targeting multiple post-translational modifications using immunoprecipitation with pan-PTM antibodies, ポスター, Y. Abe, A. Tada, J. Isoyama, T. Tomonaga, J. Adachi : THE 22nd INTERNATIONAL MASS SPECTROMETRY CONFERENCE (IMSC) 2018, Aug, 26-31, Firenze, Italy,
12. Phosphoproteomics of non-small-cell lung cancer cells treated with erlotinib reveals drug-resistant signatures and potential targets. ポスター J. Adachi, Y. Abe, M. Nagano, J. Isoyama, M. Kishida, T. Tomonaga: THE 22nd INTERNATIONAL MASS SPECTROMETRY CONFERENCE (IMSC) 2018, Aug, 26-31, Firenze, Italy,
13. Drug repurposing: overcoming the acquired resistance with other target inhibitors, 口頭, R. Katayama, K Okada, K. Uchibori, M. Nishio, N. Fujita, 6th JCA-AACR Joint Conference, 京都東急ホテル(京都), 2018年7月11日,
14. Improvement of comprehensive phosphotyrosine proteomics. 口頭 Y. Abe, A. Tada, J. Isoyama, M. Nagano, T. Kuga. A. Sato. J. Adachi. T. Tomonaga, Mass Spectrometry and Proteomics 2018 (MSP2018), 大阪, 2018年5月15日 - 18日

15. Development of Fe<sup>3+</sup>-IMAC phosphopeptide enrichment for high throughput large scale phosphoproteomics . ポスター R. Narumi, J. Adachi, T. Tomonaga , Mass Spectrometry and Proteomics 2018 (MSP2018) , 大阪 , 2018 年 5 月 15 日 - 18 日
16. Phosphoproteomics of non-small-cell lung cancer cells treated with erlotinib reveals drug-resistant signatures and potential targets. 口頭 J. Adachi, U. Abe, M. Nagano, A. Sato, M. Kishida, T. Tomonaga ,Mass Spectrometry and Proteomics 2018 (MSP2018) ,大阪 , 2018 年 5 月 15 日 - 18 日
17. Drug repurposing: overcoming the acquired resistance with other target inhibitors. 口頭 , R. Katayama, K Okada, B Gong, K. Uchibori, M. Nishio, N. Fujita , The 23th Taiwan Joint Cancer Conference 2018, Taipei, 2018 年 5 月 5 日 - 6 日,
18. 臨床検体を用いた創薬標的探索のためのプロテオーム・リン酸化プロテオーム解析～分離と選択の融合～ . 口頭, 朝長 毅 , 生命科学系学会合同年次大会 ( ConBio2017 ) , 2017 年 12 月 9 日 ,
19. Molecular Basis of TKI resistant cells in driver oncogene positive NSCLC , 口頭 , 片山量平 , 第 58 回日本肺癌学会学術集会 , パシフィコ横浜 ( 横浜 ) , 2017/10/15 ,
20. Phosphoproteomics of non-small-cell lung cancer cells reveals drug-resistant signatures and potential targets. ポスター , 足立 淳, 朝長 毅 , 第 76 回日本癌学会学術総会、2017 年 9 月 27-30 日 ,
21. Driver Oncogene 陽性肺がんにおける獲得耐性の分子基盤と新たな治療戦略 , 口頭 , 片山量平 , 第 75 回日本癌学会学術総会 , パシフィコ横浜 ( 横浜 ) , 2017/9/30 ,
22. Phosphoproteomics of non-small-cell lung cancer cells treated with erlotinib reveals drug-resistant signatures. ポスター , Jun Adachi, Yuichi Abe, Maiko Nagano, Marina Kishida, Ayako Sato, Junko Isoyama, Takeshi Tomonaga. 16th Human Proteome Organization World Congress, 2017 年 9 月 18 日 ,
23. Drug Repurposing: Overcoming drug resistance mutation with tyrosine kinase inhibitor for different target , 口頭 , 片山量平 , 藤田直也 , 第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会 , 神戸国際会議場 ( 神戸 ) , 2017/7/27 ,
24. Phosphoproteomics of non-small-cells lung cancer cells treated with erlotinib reveals drug-resistant signatures and potential targets . 口頭 , Jun Adachi, Yuichi Abe, Maiko Nagano, Marina Kishida, Ayako Sato, Junko Isoyama, Takeshi Tomonaga : 日本プロテオーム学会 2017 年大会、2017 年 7 月 26 日 - 29 日 ,
25. Driver oncogene 陽性肺がんにおける多様な分子標的薬耐性とその克服法 , 口頭 , 片山量平 , 藤田直也 , 第 20 回日本がん分子標的治療学会学術集会 , 九州大学医学部百年講堂 ( 福岡 ) , 2017/6/15 ,
26. Phosphoproteomics of non-small-cell lung cancer cells treated with erlotinib reveals drug-resistant signatures. ポスター , Jun Adachi, Yuichi Abe, Maiko Nagano, Marina Kishida, Ayako Sato, Junko Isoyama, Takeshi Tomonaga. 65TH ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, 2017 年 6 月 5 日 ,
27. リン酸化プロテオーム解析を用いた肺がん細胞株の薬剤応答解析 . 口頭 , 足立 淳 , 第 65 回質量分析総合討論会 , 2017 年 5 月 17 日 ,
28. System-wide temporal characterization of the phosphoproteome of non-small-cell lung cancer cells treated with erlotinib. ポスター発表, Adachi J., Abe Y., Nagano M., Kishida M., Sato A., and Tomonaga T. 3rd International Symposium of Medicinal Sciences, 2017/3/26, .
29. System-wide temporal characterization of the phosphoproteome of non-small-cell lung cancer cells treated with erlotinib. ポスター発表, Adachi J., Abe Y., Nagano M., Kishida M., Sato A., and Tomonaga T.
30. 先端プロテオーム解析技術を用いた新規創薬標的因子の探索 . 口頭発表, 朝長 毅 , 彩都産学官連携フォーラム 2017 , 2017 年 1 月 25 日、 . T. 1st Symposium of Kyoto Biomolecular Mass Spectrometry Society, 2017/2/7, .
31. 大規模チロシンリン酸化プロテオミクスによるセツキシマブ処理時キヌームリプログラミング機構の解析, ポスター発表, 阿部雄一、長野麻衣子、多田亜沙、足立淳、朝長毅, 第 75 回日本癌学会学術総会、2016/10/6-8、
32. エルロチニブ処理時の非小細胞肺癌培養細胞株におけるリン酸化経時変化大規模情報の取得と活用, ポスター発表, 足立 淳 , 阿部雄一 , 朝長 毅 , 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/6 - 8, .

〔産業財産権〕

○出願状況 ( 計 2 件 )

名称 : 治療標的である活性化キナーゼのスクリーニング方法

発明者 : 朝長 毅、阿部雄一

権利者 : 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

種類 : 特許

番号 : PCT/JP2019/007839

出願年：2019 年

国内外の別： 国外

名称：薬物耐性細胞における活性化キナーゼのスクリーニング方法

発明者：朝長 毅、阿部雄一

権利者：国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

種類：特許

番号：特願 2018-37894

出願年：2018 年

国内外の別： 国内

〔その他〕

ホームページ等 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所プロテオームリサーチプロジェクト <http://www.nibiohn.go.jp/proteome/>

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：足立 淳

ローマ字氏名：Jun Adachi

所属研究機関名：国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

部局名：創薬デザイン研究センター 創薬標的プロテオミクスプロジェクト

職名：プロジェクトリーダー

研究者番号（8桁）：20437255

研究分担者氏名：片山 量平

ローマ字氏名：Ryohei Katayama

所属研究機関名：公益財団法人がん研究会

部局名：がん化学療法センター 基礎研究部

職名：部長

研究者番号（8桁）：60435542

研究分担者氏名：藤田 直也

ローマ字氏名：Naoya Fujita

所属研究機関名：公益財団法人がん研究会

部局名：がん化学療法センター 基礎研究部

職名：所長

研究者番号（8桁）：20280951

研究分担者氏名：長山 聡

ローマ字氏名：Satoshi Nagayama

所属研究機関名：公益財団法人がん研究会・有明病院

部局名：消化器外科

職名：医長

研究者番号（8桁）：70362499

研究分担者氏名：西尾 誠人

ローマ字氏名：Makoto Nishio

所属研究機関名：公益財団法人がん研究会・有明病院

部局名：呼吸器内科

職名：・部長

研究者番号（8桁）：00281593