

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：82606

研究種目：国際共同研究加速基金（帰国発展研究）

研究期間：2018～2021

課題番号：16K21746

研究課題名（和文）発癌性チロシンキナーゼによる腫瘍発生機構の解明

研究課題名（英文）Identification of the mechanisms underlying tumorigenesis by oncogenic tyrosine kinases

研究代表者

小林 進（Kobayashi, Susumu）

国立研究開発法人国立がん研究センター・先端医療開発センター・分野長

研究者番号：70792836

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 43,300,000円

研究成果の概要（和文）：非小細胞肺癌におけるEGFR チロシンキナーゼ阻害薬の導入は、固形癌治療における分子標的療法の有効性を示したが、治療開始時の劇的な効果にもかかわらず、ほぼすべての患者で再発する。従って、治療耐性の克服法の開発が早急に求められている。本研究において、EGFR 遺伝子活性型変異を伴う非小細胞肺癌では、細胞内小分子である β -catenin がチロシンリン酸化され、転写因子であるTBX5 を活性化し抗細胞死分子であるBCL-xLの発現上昇を誘導してEGFR チロシンキナーゼ耐性を起こすことを明らかにした。この経路を抑えることで、耐性の出現を予防し非小細胞肺癌の予後を向上させることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非小細胞肺癌におけるEGFR遺伝子活性型変異の発見とEGFRチロシンキナーゼ阻害薬の導入は、固形癌治療における分子標的療法の有効性を示した。しかし、治療開始時の劇的な効果にもかかわらず、ほぼすべての患者で再発が認められ、進行性非小細胞肺癌の完全治癒には至っていない。本研究は、細胞株、実験動物、患者検体を用いてEGFR阻害薬に対する耐性機構の一部の解明と、その克服法を示したという点で、極めて学術的・社会的意義の大きい研究であると考えられる。今後、実際の臨床応用を見据えたさらなる研究が必要である。

研究成果の概要（英文）：The development of EGFR tyrosine kinase inhibitors revolutionized treatment of advanced/metastatic non-small-cell lung cancer with the EGFR mutations. However, resistance emerges over time in most patients who initially respond positively. Therefore, development of novel therapies to prevent and/or overcome resistance is required. We have demonstrated that β -catenin is phosphorylated in tumors harboring EGFR mutations, which induces BCL-xL expression and increases tumor cell survival through TBX5 transactivation. We believe that inhibition of the β -catenin-TBX5-BCL-xL will overcome resistance to EGFR inhibitors and provide better prognosis for lung cancer patients with the EGFR mutations.

研究分野：腫瘍学

キーワード：チロシンキナーゼ 肺癌 EGFR 薬剤耐性

1. 研究開始当初の背景

肺癌治療における分子標的療法は、EGFR 遺伝子変異の発見をきっかけに大きな進歩を見せた。EGFR 変異は日本人をはじめアジア人の非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者では約 30~40%で認められ、エクソン 19 の欠失変異およびエクソン 21 の点変異 (L858R: LR) がその大部分を占める。最も初期に導入された EGFR に対するチロシンキナーゼ阻害薬 (第 1 世代 EGFR-TKI) であるゲフィチニブやエルロチニブ、その後開発されたアファチニブなどの第 2 世代 EGFR-TKI は、EGFR 変異をもつ進行性 NSCLC に対して実に 70~80%以上の高い奏効率を示し、生存期間も約 2 倍に延長するなど、一定の成果を挙げてきた。しかし、治療開始時の劇的な効果にもかかわらず、2 年以内にはほぼすべての患者で再発が見られる。われわれはこの再発の主原因として TKI 抵抗性変異である T790M (TM) を報告した (N Engl J Med. 2005、Cancer Res. 2005)。この変異は第 1, 2 世代の EGFR-TKI に抵抗性を獲得した腫瘍の半数以上に認められる。この発見が契機となり、本年 T790M 変異に対する阻害作用を持つ第 3 世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブが承認された。オシメルチニブは T790M 変異を持つ腫瘍に高い臨床的効果を示すが、その効果は一時的で、オシメルチニブに対する抵抗性 (C797S 変異等) がほぼ全例で認められる。従って、オシメルチニブをはじめとした EGFR 阻害剤の耐性機構の完全解明が切に求められる。

2. 研究の目的

非小細胞肺癌における EGFR 遺伝子活性型変異の発見と EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) の導入は、固形癌治療における分子標的療法の有効性を示した。しかし、治療開始時の劇的な効果にもかかわらず、ほぼすべての患者で再発が認められる。従って、新たな治療法の開発が早急に求められている。われわれは、 β -catenin が活性型 EGFR による肺癌形成に必須であること、さらに、活性型 EGFR が直接 β -catenin に結合してチロシンリン酸化し、主に転写因子である TBX5 を活性化することを見出した。本研究では、これらの知見を基に、(1) 活性型 EGFR 特異的な β -catenin 活性化機序を解明し、(2) その下流で活性化される転写因子および標的遺伝子を同定し、(3) この新規経路が腫瘍形成に果たす役割を解明することを目標とする。

3. 研究の方法

本研究では、活性型 EGFR による β -catenin 活性化から肺腫瘍発生にいたる経路の解明をするため、計画全体を大きく 3 つの項目に分け、細胞株、臨床検体サンプル、遺伝子改変マウスを用いて多角的かつ効率的に進める計画を立案した。

- 実験 (1) 活性型 EGFR による β -catenin の活性化機構の解明
- 実験 (2) 活性型 EGFR による β -catenin チロシンリン酸化が TBX5 転写活性能に及ぼす影響とその標的遺伝子の探索
- 実験 (3) 活性型 EGFR - β -catenin-TBX5 シグナルの腫瘍化および TKI 耐性化に果たす役割の解明

4. 研究成果

実験 (1) 活性型 EGFR による β -catenin の活性化機構の解明

最初に、EGFR 正常細胞と変異細胞で β -catenin の発現量の差異をウエスタンブロッティングによって確認した。陽性コントロールとして β -catenin 変異によってプロテアゾーム分解を受けない A427 細胞を用いた (図 1)。EGFR 正常細胞に比して EGFR 異常細胞では β -catenin の高発現が認められた。われわれは予備実験にて、活性型 EGFR によってリン酸化される β -catenin のチロシン残基を 4 箇所 (Y142, Y670, Y716, Y748) 同定していたが、今回これらのチロシン残基をフェニルアラニン残基に置換して FLAG タグを付与した変異体ベクター (Y142F, Y670F, Y716F, Y748F および 4 つ全てを置換した Y4F) を作成し、これらを 293T 細胞に発現させた。その結果、図 2 で示すように、4 つ全てのチロシン残基を置換した Y4F にて β -catenin の発現が失われた。また、正常 β -catenin に比べて β -catenin-Y4F のたんぱく安定性は著名に減少していたことから、 β -catenin のチロシン残基のリン酸化がそのユビキチン・プロテアソーム系による分解機構に影

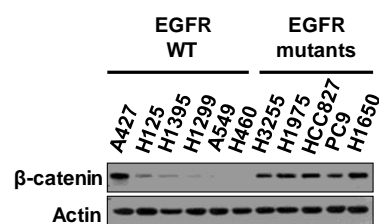


図 1. β -catenin は EGFR 正常細胞に比し変異細胞で高発現となる。

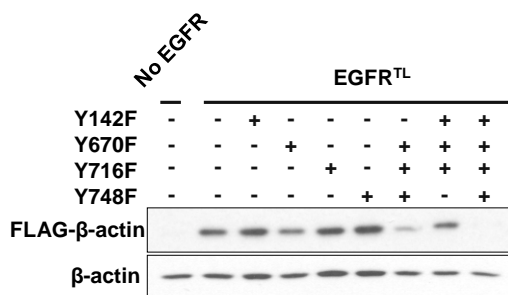


図 2. EGFR 変異による β -catenin のリン酸化はその安定化に寄与する。

響を与えているとの仮説を得た。それを証明するために、共免疫沈降法によって β -catenin のユビキチンリガーゼである β -TrCP との結合を確認した。EGFR 存在下では正常 β -catenin と β -TrCP との結合は低下したが、 β -catenin-Y4F と β -TrCP との結合は低下しなかった (図 3) これらの結果は、活性型 EGFR による β -catenin のチロシン残基のリン酸化によって β -catenin のユビキチン・プロテアソーム系による分解機構が抑制され、その結果 WNT/ β -catenin 経路の活性化が起こることを示すものである。

実験(2) 活性型 EGFR による β -catenin チロシンリン酸化が TBX5 転写活性能に及ぼす影響とその標的遺伝子の探索

われわれは予備実験にて、EGFR 変異細胞において TBX5 転写活性能が上昇していることを示したが、この上昇に β -catenin チロシンリン酸化が関係していることを示すためにルシフェラーゼを用いたリポーターアッセイを行った。293T 細胞に TBX5 リポーターベクター、EGFR、および正常および β -catenin 変異体を導入したところ、 β -catenin-Y4F では正常 β -catenin に比べて TBX5 活性の部分的な低下が認められたが、Y333F も含めた Y5F 変異体では、変異 EGFR による TBX5 活性はほぼ相殺された。Y333 のリン酸化は EGFR 阻害剤でなく Src 阻害剤である dasatinib で抑制されたことから (図 4)、Src によるものであると考えられた。

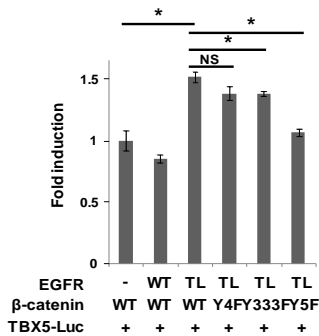


図 3. β -catenin のリン酸化は β -TrCP との結合を阻害する。

次に、 β -catenin-Y333 の TBX5 活性化にかかわる役割を調べるために共免疫沈降法を行ったところ、 β -catenin と TBX5 は通常では結合せず、変異 EGFR 存在下でのみ結合すること、さらに Y333 のリン酸化は β -catenin と TBX5 の結合に必要であることが分かった (図 5)。Y4 は変異 EGFR によってリン酸化されるが、Y333 は EGFR 阻害剤存在下でむしろリン酸化が亢進し、TBX5 との結合を保っている可能性が考えられた。

実験(3) 活性型 EGFR - β -catenin-TBX5 シグナルの腫瘍化および TKI 耐性化に果たす役割の解明

先行研究にて活性型 EGFR を抑制すると抗アポトーシス分子である BCL-xL の発現も抑制されることが示されていたが、われわれの検討でも shRNA を用いて β -catenin の発現を抑制すると BCL-xL の発現が低下した (図 6) ことから、この経路に β -catenin-TBX5 が関わっている可能性を考え、shRNA を用いて TBX5 の発現を抑制させた細胞を用いて BCL-xL の発現を検討したところ、TBX5 抑制後 24 時間以内に減少していることが示された (図 7)。これらの結果から、活

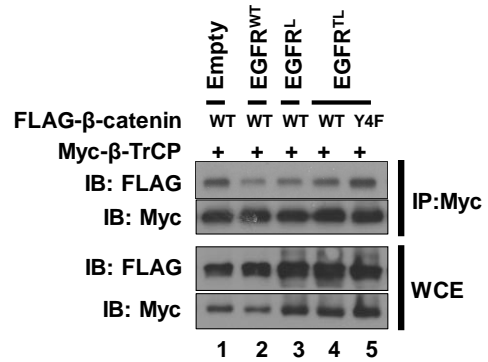


図 3. β -catenin のリン酸化は β -TrCP との結合を阻害する。EGFR^{WT}:EGFR wild Type, EGFR^L:EGFR-L858R, EGFR^{TL}:EGFR-L858R-T790M.

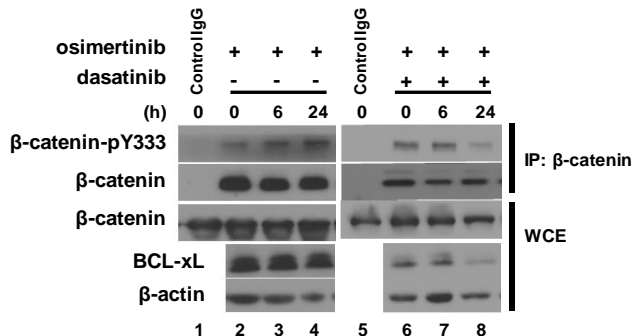


図 4. β -catenin の Y333 リン酸化は EGFR 阻害剤ではなく dasatinib で抑制される。

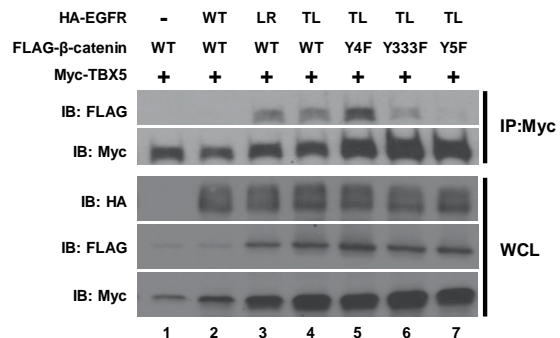


図 5. β -catenin の Y333 リン酸化は β -catenin と TBX5 の結合に必要である。

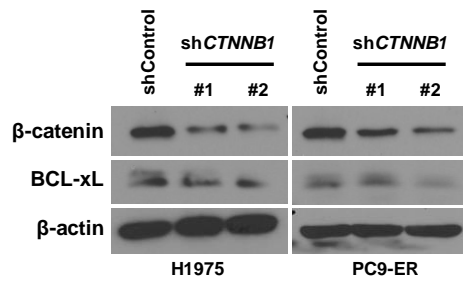


図 6. β -catenin の発現抑制により BCL-xL の発現が低下する。

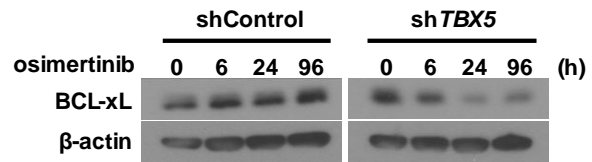


図 7. TBX5 の発現抑制により BCL-xL の発現が低下する。

野生型 EGFR は β -catenin-TBX5 複合体形成を促し BCL-xL 発現を上昇させ、腫瘍細胞のアポトーシスを抑制している可能性が示された。次に、変異型 EGFR を持つ腫瘍の EGFR 阻害剤の耐性に β -catenin 発現上昇が関与している可能性を調べた。まず、肺特異的に変異 EGFR (EGFR-L858R-T790M) を発現する腫瘍モデルマウスに活性型 β -catenin も同時に発現させたところ、EGFR 阻害剤に対する再発が早期に見られた。さらに、オシメルチニブに感受性のある H1975 細胞を長期暴露させてオシメルチニブ耐性細胞を作製し、single-cell-RNA-seq 解析を行ったところ、 $2 \mu\text{M}$ のオシメルチニブ耐性の細胞にて *CTNMB1* の亢進、*AXIN1*、*APC* の抑制がみられる細胞集団が存在していた。この細胞集団では WNT/ β -catenin 経路の亢進が EGFR 阻害剤耐性に関与していることを示唆する。

次に、WNT/ β -catenin 経路の下流である BCL-xL が EGFR 阻害剤耐性に関与していることを示すために、*in vitro* および *in vivo* 実験を行った。まず、CRISPR-CAS9 を用いてオシメルチニブに感受性のある PC9-ER 細胞において BCL-xL タンパクをコードする *BCL2L1* をノックアウトした細胞を 2 種類作製した。これらの細胞は、親細胞に比べ耐性を獲得する期間の延長が見られた。さらに、BCL-xL の役割を *in vivo* で確認するために、前述の *EGFR^{FL}/CCSP-rtTA/Cre* マウスに、*Bcl2l1* Flox マウスを掛け合わせ、キシサイクリン誘導 8 週間後、オシメルチニブ治療を 3 サイクル行った。その結果、BCL-xL 正常のマウス (*EGFR^{FL}/CCSP-rtTA/Cre/Bcl2l1^{wl/wl}*) では 50% が再発したのに対して、BCL-xL ノックアウトマウス (*EGFR^{FL}/CCSP-rtTA/Cre/Bcl2l1^{F/F}*) では全く再発しなかった。これらの結果から、BCL-xL は EGFR 阻害剤耐性に必要であることが示唆された。

以上の結果より、EGFR 遺伝子活性型変異を伴う非小細胞肺癌では、細胞内小分子である β -catenin がチロシンリン酸化され、転写因子である TBX5 を活性化し抗細胞死分子である BCL-xL の発現上昇を誘導して EGFR チロシンキナーゼ耐性を起こすことが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ikemura Shinnosuke, Yasuda Hiroyuki...Soejima Kenzo	4. 巻 116
2. 論文標題 Molecular dynamics simulation-guided drug sensitivity prediction for lung cancer with rare <i>EGFR</i> mutations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 10025 ~ 10030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1819430116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Udagawa Hibiki, Hasako Shinichi, Ohashi Akihiro, Fujioka Rumi, Hakozaki Yumi, Shibuya Mikiko, Abe Naomi, Komori Toshiharu, Haruma Tomonori, Terasaka Miki, Fujita Ryoto, Hashimoto Akihiro, Funabashi Kaoru, Yasuda Hiroyuki, Miyadera Kazutaka, Goto Koichi, Costa Daniel B., Kobayashi Susumu S.	4. 巻 17
2. 論文標題 TAS6417/CLN-081 Is a Pan-Mutation? Selective EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor with a Broad Spectrum of Preclinical Activity against Clinically Relevant <i>EGFR</i> Mutations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Research	6. 最初と最後の頁 2233 ~ 2243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1541-7786.MCR-19-0419	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takenaka Tomoya, Nakai Shinya, Katayama Miku, Hirano Mami, Ueno Natsumi, Noguchi Kosuke, Takatani-Nakase Tomoka, Fujii Ikuo, Kobayashi Susumu S., Nakase Ikuhiko	4. 巻 572
2. 論文標題 Effects of gefitinib treatment on cellular uptake of extracellular vesicles in EGFR-mutant non-small cell lung cancer cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 118762 ~ 118762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2019.118762	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sakamoto Yoshitaka, Xu Liu, Seki Masahide, Yokoyama Toshiyuki T., Kasahara Masahiro, Kashima Yukie, Ohashi Akihiro, Shimada Yoko, Motoi Noriko, Tsuchihara Katsuya, Kobayashi Susumu S., Kohno Takashi, Shiraishi Yuichi, Suzuki Ayako, Suzuki Yutaka	4. 巻 30
2. 論文標題 Long-read sequencing for non-small-cell lung cancer genomes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genome Research	6. 最初と最後の頁 1243 ~ 1257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gr.261941.120	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujimoto Yumi, Morita Tomoko Yamamori, Ohashi Akihiro, Haeno Hiroshi, Hakozaiki Yumi, Fujii Masanori, Kashima Yukie, Kobayashi Susumu S., Mukohara Toru	4. 巻 10
2. 論文標題 Combination treatment with a PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitor overcomes resistance to anti-HER2 therapy in PIK3CA-mutant HER2-positive breast cancer cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 Not Available
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-78646-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Sho, Goto Yasushi, Yasuda Hiroyuki, Kohno Takashi, Motoi Noriko, Ohe Yuichiro, Nishikawa Hiroyoshi, Kobayashi Susumu S., Kuwano Kazuyoshi, Togashi Yosuke	4. 巻 12
2. 論文標題 <sc>HSP90</sc> inhibition overcomes <sc> <i>EGFR</i> </sc> amplification induced resistance to third generation <sc>EGFR TKIs</sc>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 631 ~ 642
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.13839	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Trinh Bon Q...Kobayashi Susumu S., Chai Li, Di Ruscio Annalisa, Tenen Daniel G.	4. 巻 138
2. 論文標題 Myeloid lncRNA <i>LOUP</i> mediates opposing regulatory effects of RUNX1 and RUNX1-ETO in t(8;21) AML	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1331 ~ 1344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2020007920	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishioka Kota, Yasuda Hiroyuki...Fukunaga Koichi	4. 巻 81
2. 論文標題 Upregulation of FGF9 in Lung Adenocarcinoma Transdifferentiation to Small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 3916 ~ 3929
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-20-4048	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kashima Yukie, Shibahara Daisuke, Suzuki Ayako, Muto Kyoko, Kobayashi Ikei S., Plotnick David, Udagawa Hibiki, Izumi Hiroki, Shibata Yuji, Tanaka Kosuke, Fujii Masanori, Ohashi Akihiro, Seki Masahide, Goto Koichi, Tsuchihara Katsuya, Suzuki Yutaka, Kobayashi Susumu S.	4. 巻 81
2. 論文標題 Single-Cell Analyses Reveal Diverse Mechanisms of Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Lung Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 4835 ~ 4848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-20-2811	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kobayashi Ikei, Viray Hollis, Rangachari Deepa, Kobayashi Susumu, Costa Daniel	4. 巻 10
2. 論文標題 EGFR-D770>GY and Other Rare EGFR Exon 20 Insertion Mutations with a G770 Equivalence Are Sensitive to Dacomitinib or Afatinib and Responsive to EGFR Exon 20 Insertion Mutant-Active Inhibitors in Preclinical Models and Clinical Scenarios	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 3561 ~ 3561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10123561	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Izumi Hiroki...Kobayashi Susumu S., Goto Koichi	4. 巻 600
2. 論文標題 The CLIP1?LTK fusion is an oncogenic driver?in non small cell lung cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 319 ~ 323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-021-04135-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ummarino Simone, Hausman Clinton, Gaggi Giulia, Rinaldi Lucrezia, Bassal Mahmoud A., Zhang Yanzhou, Seelam Andy Joe, Kobayashi Ikei S., Borchiellini Marta, Ebralidze Alexander K., Ghinassi Barbara, Trinh Bon Q., Kobayashi Susumu S., Di Ruscio Annalisa	4. 巻 10
2. 論文標題 NAD Modulates DNA Methylation and Cell Differentiation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2986 ~ 2986
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10112986	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takei Hisashi, Coelho Silva Juan Luiz, Tavares Leal Cristina, Queiroz Arantes Rocha Adriana, Mantello Bianco Thiago, Welner Robert S., Mishima Yuta, Kobayashi Ikei S., Mullally Ann, Lima Keli, Machado Neto Jo?o Agostinho, Kobayashi Susumu S., Lobo de Figueiredo Pontes Lorena	4. 巻 113
2. 論文標題 Suppression of multiple anti apoptotic BCL2 family proteins recapitulates the effects of JAK2 inhibitors in JAK2V617F driven myeloproliferative neoplasms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 597 ~ 608
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15210	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 小林進
2. 発表標題 Mechanisms and strategies to overcome resistance to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小林進
2. 発表標題 Development of novel strategies to overcome resistance to targeted therapies
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林進
2. 発表標題 Overview of drug resistance to TKIs 「EGFR-TKI 耐性化機構の多様性とその克服に向けて」
3. 学会等名 第61回日本肺癌学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林進
2. 発表標題 非小細胞肺癌における新規ドライバー遺伝子
3. 学会等名 第191回日本肺癌学会関東支部学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomoko Y. Morita, Hiroshi Haeno, Hideki Makinoshima, Ayako Suzuki, Susumu S. Kobayashi, and Akihiro Ohashi
2. 発表標題 Property analysis of chromosomal instability-adapted cells using multi-omics approaches
3. 学会等名 AACR（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Susumu Kobayashi
2. 発表標題 Targeting Drug Tolerant Persister Cells to Overcome Resistance to Targeted Therapies
3. 学会等名 International Conference of the Genetics Society of Korea（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 L T K融合遺伝子	発明者 後藤 功一、松本 慎 吾、泉 大樹、小林 進	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-169560	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	犬塚 博之 (Inuzuka Hiroyuki) (20335863)	東北大学・歯学部・准教授 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
米国	Beth Israel Deaconess Medical Center		