

平成 22 年 6 月 21 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17016012

研究課題名（和文）耐性機構を制御する分子標的薬剤

研究課題名（英文）Molecular therapeutics targeting drug-resistance mechanisms

研究代表者

富田 章弘（TOMIDA AKIHIRO）

財団法人癌研究会・癌化学療法センター ゲノム研究部・部長

研究者番号：40251483

研究成果の概要（和文）： 抗がん剤耐性を制御する新しい分子標的治療法開発に向けた基礎的研究を行った。がん細胞のアポトーシス耐性、固形がんの薬剤耐性の分子機序、細胞生存に係わる PDK1-Akt シグナル系、テロメアなどについて、その分子機構解明の研究を進め、新しい分子標的を同定した。そして、それら分子標的に対する阻害化合物の探索や同定した化合物の抗腫瘍効果の評価を行い、耐性を制御する治療法開発のための基盤情報を得た。

研究成果の概要（英文）： We studied molecular mechanisms of various types of drug resistance, such as apoptosis resistance, tumor microenvironment-associated drug resistance, PDK1-Akt-related cell survival signaling pathways, and telomere-mediated cell maintenance. We succeeded to identify new molecular targets and to discover compounds that inhibit such molecular targets. By evaluating the antitumor effect of such compounds, we accumulated fundamental information to develop new molecular-targeted therapy that controls drug resistance features of tumor cells.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	27,200,000	0	27,200,000
2006 年度	30,500,000	0	30,500,000
2007 年度	30,500,000	0	30,500,000
2008 年度	22,000,000	0	22,000,000
2009 年度	22,000,000	0	22,000,000
総計	132,200,000	0	132,200,000

研究分野：がん治療

科研費の分科・細目：

キーワード：癌、シグナル伝達、ゲノム、医療・福祉、薬学

1. 研究開始当初の背景

がんの分子標的治療研究においては、がん化、悪性化に関係する種々の分子標的に対し、治療法の開発を論理的に進めることができるようになってきた。がん遺伝子産物などに加え、薬剤耐性・感受性因子も重要な化学療

法の標的として考えられる。我々は新たな抗がん剤耐性制御の分子標的を探索する目的で研究を進めてきた。がん細胞の薬剤耐性の中でも、我々が進めた P-糖タンパク質による多剤耐性の研究は、この領域で先鞭を付ける研究であり、よく進んだ。

一方で、P-糖タンパク質に加えて、耐性の新しい標的となる分子が多く考えられるようになってきた。具体的には、以下に述べる、耐性・感受性に関わる分子標的の研究が進展を見せつつあった。これらの従来からの具体的研究成果に基づき、本研究が立案された。

(1)がん細胞のアポトーシス耐性

アポトーシス耐性がん細胞において発現亢進する遺伝子として、解糖系の副生成物メチルグリオキサールを代謝する酵素 Glyoxalase 1 (GL01) が発現上昇し、抗がん剤耐性に関与すること、また、GL01 阻害剤は抗がん剤耐性克服効果を示すことが明らかになった。また、細胞死の制御に IAP ファミリータンパク質が重要な働きをしており、一部のがんでは IAP が過剰発現して薬剤耐性の原因になっていることが明らかになった。

(2)シャペロンタンパクが関与する耐性機構を制御する分子標的薬剤

ヒト乳がんなどで高発現するヒートショックタンパク質 Hsp27 について、がん細胞内ではメチルグリオキサールによる修飾を受けており、この多量体型 Hsp27 が抗がん剤耐性に寄与することを示した。

(3)微小環境依存的な薬剤耐性を制御する分子標的薬剤

固形がん内部で認められるグルコース飢餓や低酸素などのストレスによって抗がん剤耐性が誘導される。この耐性の制御にプロテアソーム阻害剤が有効であり、その阻害剤が動物レベルでも抗がん活性を示すことなどを見出した。

(4)耐性に関わるシグナル伝達系を制御する分子標的薬剤

Hsp90 阻害剤は MAPK や Akt など抗がん剤耐性に関わるシグナル伝達を阻害することを見出した。Hsp90 と結合している新たな分子を探索し、PDK1 など新たな Hsp90 結合タンパク質を見出した。

(5)耐性に関与するテロメア鎖長制御の分子標的薬剤

EGCG 等のテロメラーゼ阻害剤に加えて新規テロメラーゼ阻害剤 MST-312 を創製した。またテロメア短縮そのものがテロメラーゼ阻害剤耐性因子となる可能性を見出した。

2. 研究の目的

最近のがん治療研究は様相が変わってきた。すなわち、がん化、悪性化に関係する種々の分子標的に対して、治療法の開発が論理的に進められている。分子標的治療薬は、標的に作用し、そしてそれが臨床効果に結びつく薬剤と考えられる。具体的な分子標的としては、がん遺伝子産物、シグナル伝達系、増殖因子とリセプター、アポトーシスなどがある

が、薬剤耐性・感受性因子も重要な化学療法の標的として考えられる。

本研究では新しい耐性研究の中で、がん細胞のアポトーシス耐性、固形がんの薬剤耐性の分子機序、生存耐性に係わる PDK1-Akt シグナル系、テロメアなどについて、関与する標的タンパクの制御機構などを明らかにするとともに、それら分子標的に対する治療法の開発の基礎研究を推し進める。本研究はこの領域の分子創薬と分子標的治療の研究者と有機的な連携が可能であり、それによって新しい創薬研究に進展することが期待される。

3. 研究の方法

目的達成に向け、前半の H19 年度までについては、以下に述べる計画・方法に従って、5 項目に分け研究を進めた。

(1)がん細胞のアポトーシス耐性

GL01 は、前立腺がんや大腸がんなどで過剰発現している。新規抗がん剤の開発を目的として、GL01 を分子標的とした強力且つ化学的に安定な GL01 阻害剤の探索を行う。また、細胞死の制御に関わる因子についての研究を進める。

(2)シャペロンタンパクが関与する耐性機構を制御する分子標的薬剤

腫瘍増殖に選択的に関わるヒートショックタンパク質について、その阻害剤やペプチドのスクリーニングを行い、ヒトがん細胞に対する治療効果や選択性を検討する。

(3)微小環境依存的な薬剤耐性を制御する分子標的薬剤

プロテアソーム阻害剤の薬剤耐性克服作用の分子メカニズムについて検討する。また抗がん活性を有するストレス応答阻害物質について、耐性細胞の樹立等によりその標的の同定を試みる。

(4)耐性に関わるシグナル伝達系を制御する分子標的薬剤

新たに見出された Hsp90 結合タンパク質の結合部位を、断片化タンパクを作製することにより決定する。さらに Hsp90 阻害剤添加時の半減期の減少度合いを pulse chase 法などで決定すると共に、分解に関わる酵素(プロテアソームなど)を探索する。

(5)耐性に関与するテロメア鎖長制御の分子標的薬剤

テロメア短縮によるテロメラーゼ阻害剤耐性はテロメア伸長抑制因子 TRF1 や POT1 のテロメアからの遊離阻害・分解阻害によって克服されるか検討する。

後半の H20 年度以降は、H19 年度までの成果に基づき、研究を進めた。なお、研究項目の1つであった「耐性に関わるテロメアタンパク質を制御する分子標的薬剤」は共同研究

先企業との検討を重ね、会社の方針もあり研究を中断した。新しい研究として、抗ホルモン剤耐性の研究と、抗がん剤耐性に関して注目され出したがん幹細胞の薬剤耐性の研究を「(1)がん細胞のアポトーシス耐性」の研究項目に組み入れて、研究を継続した。また、「(2)シャペロンタンパクが関与する耐性機構を制御する分子標的薬剤」は、研究の進展に伴い、「(2)細胞死調節に関わる代謝酵素を制御する分子標的薬剤」と項目名を更新した。以下に、H20年度以降の計画・方法を述べる。

(1)がん細胞のアポトーシス耐性

GL01の発現や活性を指標として前年度までに構築したスクリーニング系で、既に得られたGL01阻害物質の最適化をはかる。また、前立腺がんにおいて、その内分泌療法薬耐性に関わるアンドロゲン受容体シグナルを遮断し、薬剤抵抗性がんが増殖阻害およびアポトーシスを誘導するためのスクリーニング系を確立し、薬剤探索を進める。更に、がん幹細胞の薬剤耐性を克服するため、SP (side population) 細胞に過剰発現しているトランスporterに対する阻害剤を探索し、がん幹細胞をも死滅させる化学療法の開発を目指す。また、SP細胞で薬剤排出トランスporterが過剰発現する分子機構を解析する。

(2)細胞死調節に関わる代謝酵素を制御する分子標的薬剤

アポトーシス抑制に作用する脂肪酸代謝酵素阻害剤の治療効果とその作用の分子機構を明らかにする。

(3)微小環境依存的な薬剤耐性を制御する分子標的薬剤

抗がん活性を有するストレス応答阻害物質について、耐性細胞の樹立や遺伝子発現解析などにより、標的分子の同定、作用機序の解析を行う。また、抗がん剤などの既知の化合物を含め、ストレス応答阻害物質の探索を行う。

(4)耐性に関わるシグナル伝達系を制御する分子標的薬剤

Hsp90結合タンパク質として同定した因子について、抗がん剤耐性との関連を検討する。また、がん細胞の生存や抗がん剤感受性に関わるPimキナーゼについて、Pimキナーゼ結合タンパク質の機能解析を行い、がん化や抗がん剤耐性化との関係を検討する。

4. 研究成果

成果について、研究項目ごとに分け、以下に簡潔に述べる。

(1)がん細胞のアポトーシス耐性

前立腺がんや大腸がんで過剰発現するGL01を分子標的として、化学的に安定なGL01

阻害剤の検索を行った。リード化合物として4種類の化合物を見出した。これらGL01阻害活性をもつ化合物とGL01タンパクとの共結晶の取得に成功した。これらの3次元構造情報を基に、さらなるGL01阻害増強及び化学的性質向上のために、化合物の最適化を行った。

GL01阻害剤の探索研究に加え、平成20年度以降においては、アンドロゲン受容体とがん幹細胞に関する研究を追加し、以下の成果を得た。

前立腺がん治療では、内分泌療法薬が中心的な役割を担うが、この内分泌療法薬耐性にはアンドロゲン受容体シグナルの活性化が関与する。我々は、アンドロゲン受容体シグナルを遮断し、薬剤抵抗性がんが増殖阻害およびアポトーシスを誘導する薬剤を同定する目的で、アンドロゲン受容体シグナル活性評価系の構築を行った。そして、化学療法基盤情報支援班標準阻害剤キットを用い複数の陽性化合物を同定した。また、再燃性前立腺がんに見られる短鎖型アンドロゲン受容体は、アンドロゲン受容体シグナリングを常時作動させることにより、同細胞のアンドロゲン非依存性増殖に寄与することを見出した。

近年その存在が確認されてきたがん幹細胞は、化学療法に耐性を示し、再発・転移の原因となっていることが明らかになってきた。がん幹細胞を標的とした新たながん化学療法の開発を目指し、がん幹細胞の性状解析を進めた。我々は乳がん細胞株でも、がん幹細胞が多く含まれるとされるSP (side population) 細胞の存在を見出し、それらの分離に成功した。そして、薬剤耐性を示すSP細胞ではABCG2が過剰発現していること、ABCB1を阻害する多剤耐性克服薬DofequidarがABCG2をも阻害しSP細胞の多剤耐性形質を克服できることを証明した。さらに、SP細胞に過剰発現しているABCトランスporterに関して、48種類の発現量を定量リアルタイムPCR法にて検討した結果、これまでに報告の無いABCトランスporterの過剰発現を見出すことに成功した。

(2)シャペロンタンパクが関与する耐性機構を制御する分子標的薬剤/細胞死調節に関わる代謝酵素を制御する分子標的薬剤

ミトコンドリア依存的な細胞死誘導経路の調節因子Hsp27や脂質代謝酵素などの阻害による影響を検討した。その結果、脂質代謝酵素のアシルCo-A合成酵素(ACS)に対する阻害剤トリアシンが、抗がん剤CPTの効果を増強することを見出した。また、トリアシンは、抗がん剤エトポシドとも併用効果を示すことを見出した。トリアシンは熱ショックタンパク質の発現の低下に関わり、さらに、エトポシドとの併用により、ミトコンドリアが

らのチトクロームCの遊離を促進し、カスパーゼの相乗的活性化を引き起こすことがわかった。

他方で、ACSが、がん微小環境で見られる低pH環境下でのグリオーマ細胞の生存増殖に寄与することを見出した。その分子機序として、低pH環境下で、ミッドカイン遺伝子の発現がACS過剰発現細胞で選択的に増強・維持され、細胞生存につながることを明らかにした。

(3) 微小環境依存的な薬剤耐性を制御する分子標的薬剤

グルコース飢餓ストレスで誘導されるUPR (unfolded protein response) は、種々の薬剤への耐性化に関与する。このUPRを阻害する化合物としてversipelostatatinを見出していたが、新たにピグアナイド系糖尿病薬メトホルミン、プロホルミン、フェンホルミンが、UPR阻害活性を有することを見出した。そして、これらの化合物を用いマイクロアレイによる遺伝子発現解析を進め、薬剤の作用とリンクする発現signatureの同定に成功した。この発現signatureを用い、Connectivity mapの手法を利用することで、新たなUPR阻害剤の同定が可能であることが明らかになった。実際、Connectivity mapを活用し、寄生虫薬のパモ酸ピルビニウムが、グルコース欠乏時選択的に小胞体ストレス応答を抑制することを見出した。

VersipelostatatinのUPR阻害作用について検討し、翻訳開始抑制因子4E-BP1が関与することを明らかにした。また、種々の阻害剤探索の結果、グルコース飢餓環境下での細胞生存にミトコンドリアが重要な役割を果たしていることが示唆された。そこで、グルコース飢餓環境での細胞生存におけるミトコンドリアの役割を明らかにするため、ミトコンドリアDNA欠損細胞やミトコンドリア呼吸鎖阻害剤を用い、体系的な遺伝子発現解析を進めた。ミトコンドリアの機能欠損によって、薬剤耐性に関わるストレス応答UPRに関連する遺伝子の多くが発現抑制されることを見出した。

網羅的な遺伝子発現解析情報を活用し、新規UPR制御因子の同定研究を進めた。その結果、ストレス応答に重要な転写因子ATF6の、ゴルジ体での切断活性化の制御に関わる因子として、NUCB1を見出すことに成功した。またUPRの新規制御因子NUCB1について、ゴルジ体局在化機構の研究を進め、N末端シグナルペプチドの切断部位から2番目のプロリン残基が小胞体-ゴルジ体輸送シグナルとして機能することを明らかにした。

(4) 耐性に関わるシグナル伝達系を制御する分子標的薬剤

抗がん剤耐性化に関わるAktに関し研究を進め、Aktに結合する分子を大腸菌を用いたツーハイブリッド法にて検索し、CKIP-1を同定した。CKIP-1の過剰発現は、Aktの活性を減弱するとともに抗がん剤感受性を増大させた。ヌードマウス移植モデルで、CKIP-1の過剰発現はがん細胞の増殖能を低下させることが確認された。また、細胞接着に伴うシグナル伝達に関わるILKとそれを制御するHsp90との結合部位を、断片化タンパクを作成することにより決定した。そしてHsp90阻害剤添加時の半減期の減少度合いをpulse chase法などで決定すると共に、分解に関わる酵素(プロテアソームなど)の探索を進めた。

がん細胞の生存や抗がん剤耐性化に関わるPimキナーゼの新たな基質分子として、p27とフォークヘッド転写因子を同定した。Pimキナーゼはp27の核外移行・タンパク質分解を誘導するだけでなく、p27の転写をも抑制しており、これががんの異常増殖につながることを明らかにした。Pimキナーゼは、新たな基質として同定したp27の157番目と198番目のスレオニン残基をリン酸化することを見出した。同定したリン酸化部位を含むp27ペプチドとPimとの共結晶化に成功し、阻害剤開発につながる構造的基盤情報を解明した。Pimの構造解析より得られたPim阻害剤を、前立腺がん移植担がんマウスに投与したところ、腫瘍の増殖遅延が認められ、さらにタキソールと併用することで腫瘍の退縮が一部のマウスで認められた。この結果より、本阻害剤をPim阻害薬のリード化合物として利用できる可能性が示された。

(5) 耐性に関わるテロメアタンパク質を制御する分子標的薬剤

テロメラーゼ阻害剤耐性因子として機能するタンキラーゼ1の細胞内活性評価系を構築した。本系を用いた探索により、タンキラーゼ1を阻害する化合物、すなわちテロメラーゼ抑制因子TRF1のテロメア結合を安定化する化合物を複数同定した。なお、本研究項目は、平成19年度をもって終了した。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計79件)

代表的なもの27件を以下に記載する。

Katayama R, Koike S, Sato S, Sugimoto Y, Tsuruo T, Fujita N. Dofequidar fumarate sensitizes cancer stem-like side population cells to chemotherapeutic drugs by inhibiting ABCG2/BCRP-mediated drug export. *Cancer Sci.* 100:2060-8, 2009 (査読有)
Tsukumo Y, Tsukahara S, Saito S, Tsuruo T, Tomida A. A novel endoplasmic

reticulum export signal: proline at the +2-position from the signal peptide cleavage site. *J Biol Chem.* 284:27500-10, 2009 (査読有)

Mashima T, Sato S, Okabe S, Miyata S, Matsuura M, Sugimoto Y, Tsuruo T, Seimiya H. Acyl-CoA synthetase as a cancer survival factor: its inhibition enhances the efficacy of etoposide. *Cancer Sci.* 100:1556-62, 2009 (査読有)

Saito S, Furuno A, Sakurai J, Sakamoto A, Park HR, Shin-Ya K, Tsuruo T, Tomida A. Chemical genomics identifies the unfolded protein response as a target for selective cancer cell killing during glucose deprivation. *Cancer Res.* 69:4225-34, 2009 (査読有)

Tanaka H, Hoshikawa Y, Oh-hara T, Koike S, Naito M, Noda T, Arai H, Tsuruo T, Fujita N. PRMT5, a novel TRAIL receptor-binding protein, inhibits TRAIL-induced apoptosis via nuclear factor-kappaB activation. *Mol Cancer Res.* 7:557-69, 2009 (査読有)

Mashima T, Seimiya H, Tsuruo T. De novo fatty-acid synthesis and related pathways as molecular targets for cancer therapy. *Br J Cancer.* 100:1369-72, 2009 (査読有)

Matsuo J, Tsukumo Y, Sakurai J, Tsukahara S, Park HR, Shin-Ya K, Watanabe T, Tsuruo T, Tomida A. Preventing the unfolded protein response via aberrant activation of 4E-binding protein 1 by versipelostatatin. *Cancer Sci.* 100:327-33, 2009 (査読有)

Mashima T, Sato S, Sugimoto Y, Tsuruo T, Seimiya H. Promotion of glioma cell survival by acyl-CoA synthetase 5 under extracellular acidosis conditions. *Oncogene.* 28:9-19, 2009 (査読有)

Tsuruo T, Fujita N. Platelet aggregation in the formation of tumor metastasis. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 84:189-98, 2008 (査読有)

Nakamura A, Naito M, Tsuruo T, Fujita N. Freud-1/Aki1, a novel PDK1-interacting protein, functions as a scaffold to activate the PDK1/Akt pathway in epidermal growth factor signaling. *Mol Cell Biol.* 5996-6009, 2008 (査読有)

Kurata A, Katayama R, Watanabe T, Tsuruo T, Fujita N. TUSC4/NPRL2, a novel PDK1-interacting protein,

inhibits PDK1 tyrosine phosphorylation and its downstream signaling. *Cancer Sci.* 99:1827-34, 2008 (査読有)

Morishita D, Katayama R, Sekimizu K, Tsuruo T, Fujita N. Pim kinases promote cell cycle progression by phosphorylating and down-regulating p27Kip1 at the transcriptional and posttranscriptional levels. *Cancer Res.* 68:5076-85, 2008 (査読有)

Nakazawa Y, Sato S, Naito M, Kato Y, Mishima K, Arai H, Tsuruo T, Fujita N. Tetraspanin family member CD9 inhibits Aggrus/podoplanin-induced platelet aggregation and suppresses pulmonary metastasis. *Blood.* 112:1730-9, 2008 (査読有)

Sekine K, Takubo K, Kikuchi R, Nishimoto M, Kitagawa M, Abe F, Nishikawa K, Tsuruo T, Naito M. Small molecules destabilize cIAP1 by activating auto-ubiquitylation. *J Biol Chem.* 283:8961-8, 2008 (査読有)

Muramatsu Y, Tahara H, Ono T, Tsuruo T, Seimiya H. Telomere elongation by a mutant tankyrase 1 without TRF1 poly(ADP-ribosylation). *Exp Cell Res.* 314:1115-24, 2008 (査読有)

Katayama K, Nakamura A, Sugimoto Y, Tsuruo T, Fujita N. FOXO transcription factor-dependent p15(INK4b) and p19(INK4d) expression. *Oncogene.* 27:1677-86, 2008 (査読有)

Ohishi T, Tsuruo T, Seimiya H. Evaluation of tankyrase inhibition in whole cells. *Methods Mol Biol.* 405:133-46, 2007 (査読有)

Tokuda E, Fujita N, Oh-hara T, Sato S, Kurata A, Katayama R, Itoh T, Takenawa T, Miyazono K, Tsuruo T. Casein kinase 2-interacting protein-1, a novel Akt pleckstrin homology domain-interacting protein, down-regulates PI3K/Akt signaling and suppresses tumor growth in vivo. *Cancer Res.* 67:9666-76, 2007 (査読有)

Tsukumo Y, Tomida A, Kitahara O, Nakamura Y, Asada S, Mori K, Tsuruo T. Nucleobindin 1 controls the unfolded protein response by inhibiting ATF6 activation. *J Biol Chem.* 282:29264-72, 2007 (査読有)

Ishioka T, Katayama R, Kikuchi R, Nishimoto M, Takada S, Takada R, Matsuzawa S, Reed JC, Tsuruo T, Naito M. Impairment of the

- ubiquitin-proteasome system by cellular FLIP. Genes Cells. 12:735-44, 2007 (査読有)
- 21 Kunita A, Kashima TG, Morishita Y, Fukayama M, Kato Y, Tsuruo T, Fujita N. The platelet aggregation-inducing factor aggrus/podoplanin promotes pulmonary metastasis. Am J Pathol. 170:1337-47, 2007 (査読有)
- 22 Saeki T, Nomizu T, Toi M, Ito Y, Noguchi S, Kobayashi T, Asaga T, Minami H, Yamamoto N, Aogi K, Ikeda T, Ohashi Y, Sato W, Tsuruo T. Dofequidar fumarate (MS-209) in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil for patients with advanced or recurrent breast cancer. J Clin Oncol. 25:411-7, 2007 (査読有)
- 23 Mashima T, Tsuruo T. Defects of the apoptotic pathway as therapeutic target against cancer. Drug Resist Updat. 8:339-43, 2005 (査読有)
- 24 Tanaka H, Fujita N, Tsuruo T. 3-Phosphoinositide-dependent protein kinase-1-mediated I κ B kinase beta (I κ B) phosphorylation activates NF-kappaB signaling. J Biol Chem. 280:40965-73, 2005 (査読有)
- 25 Mashima T, Oh-hara T, Sato S, Mochizuki M, Sugimoto Y, Yamazaki K, Hamada J, Tada M, Moriuchi T, Ishikawa Y, Kato Y, Tomoda H, Yamori T, Tsuruo T. p53-defective tumors with a functional apoptosome-mediated pathway: a new therapeutic target. J Natl Cancer Inst. 97:765-77, 2005 (査読有)
- 26 Aoyagi Y, Fujita N, Tsuruo T. Stabilization of integrin-linked kinase by binding to Hsp90. Biochem Biophys Res Commun. 331(4):1061-8, 2005 (査読有)
- 27 Seimiya H, Muramatsu Y, Ohishi T, Tsuruo T. Tankyrase 1 as a target for telomere-directed molecular cancer therapeutics. Cancer Cell. 7:25-37, 2005 (査読有)

〔学会発表〕(計 83 件)

代表的なもの 3 件を以下に記載する。

冨田章弘、がんの特徴的代謝からみた ER ストレス、第 68 回日本癌学会学術総会、2009 年 10 月 3 日、パシフィコ横浜 (神奈川県)

芳賀直実、齋藤さかえ、鶴尾隆、築茂由則、冨田章弘、ミトコンドリアはグルコース飢餓環境下のがん細胞の生存を制御する、第 68 回日本癌学会学術総会、2009 年 10 月 2 日、パシフィコ横浜(神奈川県)

片山量平、小池清恵、佐藤重男、杉本芳一、藤田直也、多剤耐性克服薬 Dofequidar は ABCG2 を阻害し SP 細胞を抗がん剤感受性化する、第 68 回日本癌学会学術総会、2009 年 10 月 2 日、パシフィコ横浜 (神奈川県)

〔図書〕(計 3 件)

日本がん分子標的治療学会編集・編集代表 曾根三郎、鶴尾隆、金芳堂、がん分子標的治療研究 実践マニュアル、2009、329
鶴尾隆編、南山堂、がんの分子標的治療、2008、441

西條長宏、鶴尾隆編、中外医学社、癌化学療法 update、2005、524

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.jfcr.or.jp/laboratory/ccc/index.php>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

冨田 章弘 (Tomida Akihiro)

財団法人癌研究会・癌化学療法センター
ゲノム研究部・部長

研究者番号：40251483

(2008～2009 年度：研究代表者)

(2005～2008 年度：研究分担者)

鶴尾 隆 (Tsuruo Takashi)

財団法人癌研究会・癌化学療法センター・
所長

研究者番号：00012667

(2005～2008 年度：研究代表者)

(2) 研究分担者

芳賀 直実 (Haga Naomi)

財団法人癌研究会・癌化学療法センター
ゲノム研究部・研究員

研究者番号：40376645

片山 量平 (Ryouhei Katayama)

財団法人癌研究会・癌化学療法センター
基礎研究部・研究員

研究者番号：60435542

馬島 哲夫 (Mashima Tetsuo)

財団法人癌研究会・癌化学療法センター
分子生物治療研究部・研究員

研究者番号：30311228

(3) 連携研究者

坂本 洋 (Sakamoto Hiroshi)

中外製薬鎌倉研究所・創薬研究第二部

研究者番号：-