

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09871

研究課題名(和文) 乳癌の増殖進展のドライバーシグナルの可塑性と治療耐性

研究課題名(英文) Plasticity of driver-signals for proliferation and progression of breast cancer, and its relation with therapy-resistance.

研究代表者

林 慎一 (Hayashi, Shin-ichi)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：60144862

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：新たに各種分子標的薬耐性株を樹立して、乳癌のドライバーシグナルについて、特に各種分子標的治療薬による変化に着目して解析し、その可塑性と治療耐性獲得のメカニズムを理解することを目的とした。ホルモン療法耐性においてはPI3K/Akt/mTOR経路への依存性の増加が観察され、それらに対する分子標的薬(エベロリムス等)の使用で、MAPK経路など他のリン酸化シグナル経路へのシフトも見られた。細胞周期制御機構を標的とした分子標的薬、CDK4/6阻害薬は多くの他の分子標的薬耐性株に対して増殖抑制効果がみられたが、CDK4/6阻害薬耐性においては、それらとは異なった機序による耐性メカニズムが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、進行転移再発乳癌の治療、克服のために多くの新規分子標的治療薬が登場している。しかし、その耐性獲得が大きな問題となっており、治療薬の順序、各種薬剤併用など、より有効な治療戦略の構築が喫緊の課題である。そのためには各々の耐性の機序の理解が必要であり、それはひいては乳癌増殖進展のメカニズムの解明にもつながり、また臨床的にも大きな貢献が期待できる。各種分子標的薬耐性獲得時の乳癌ドライバーシグナルの可塑性に関する本研究結果はこの点において大きく貢献できるものと思われる。

研究成果の概要(英文)：Recently, many kinds of new molecular target drugs have been developed for metastatic and advanced breast cancer. However, presently the acquiring of drug-resistance is serious problem, and more useful therapeutic strategy such as procedure or combination of these new drugs is strongly desired. To address this purpose, we have established various molecular target drug-resistant breast cancer cell lines, and analyzed the plasticity of their driver signals, and explored the mechanism of drug resistance. The growth of hormonal therapy resistant breast cancer cells was strongly dependent to intracellular phosphorylation signaling pathway, such as PI3K/Akt/mTOR pathway. Addition of inhibitor of this pathway such as everolimus indicated the driver pathway shifted to MAPK pathway-dependent. Although CDK4/6 inhibitor was eligible for many drug resistant cell lines, different mechanisms were involved in CDK4/6 inhibitor resistance.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：エストロゲン ホルモン療法 乳癌 分子標的薬 MCF-7 mTOR阻害薬 CDK4/6阻害薬

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

乳癌の発生・進展にはエストロゲンが深く関与しており、またエストロゲンとその受容体(ER)がホルモン療法の標的となっており、進行再発癌、術後補助療法、術前治療など、幅広い局面で施行され、良い成績を上げている。そのホルモン療法の中心となっている薬剤がアロマターゼ阻害剤(AI)剤であるが、近年、その耐性が問題となっている。我々はこれまでのERに関する様々な基礎研究から、乳癌におけるERの機能と重要性を明らかにし、その臨床応用を目指してきた<sup>1)</sup>。それらの研究の中で細胞にERE-GFPを安定導入したER陽性乳癌細胞を樹立して生細胞のER活性をモニターできるレポーター細胞として用いた<sup>2)</sup>。先の文科省科研費(平成23年~25年)の支援を受け、この細胞を親株として、長期エストロゲン枯渇状態やin vivoに近い、アンドロゲン添加状態やAI剤添加状態で生き残ったコロニーをER活性によるGFP蛍光を指標にして複数株を単離・樹立することによって6種類の耐性機序の異なったAI耐性モデル細胞を作製した。そしてそれらのcharacterizationを詳細に行った結果、従来も報告されていたPI3K-Akt経路を介したERのリガンド非依存的活性化による耐性細胞が得られたが<sup>3)</sup>、他にもエストロゲン様活性を有するアンドロゲン代謝産物を産生して利用する耐性株<sup>4)</sup>やアンドロゲンそのものに依存してアンドロゲン受容体を介して増殖促進するもの<sup>5)</sup>など、これまでに知られてない複数の新規耐性機序を明らかにした。

### 2. 研究の目的

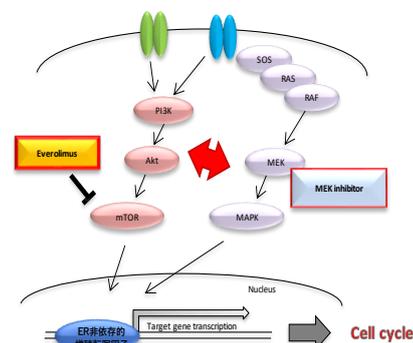
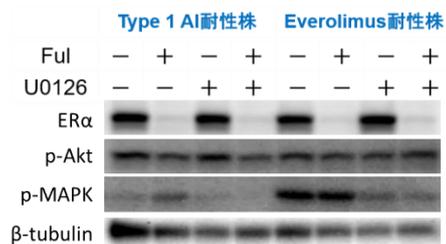
各種AI耐性モデル細胞の研究から、細胞内エストロゲンシグナル経路の変化による複数の耐性機序の存在を明らかにし、そのことから乳癌のドライバーシグナルの柔軟な可塑性が明らかとなってきた。そこで、樹立した各種耐性株を活用して、乳癌がその進行とともにどのような可塑性を獲得し、シグナル経路を変化させていくのか明らかにし、乳癌の進展や治療耐性獲得のメカニズム解明を目指す。

### 3. 研究の方法

我々の樹立したAI耐性モデル細胞のうち、細胞内リン酸化経路、特にPI3K/Akt/mTOR経路が活性化してAI耐性となっているType 1細胞においては、mTOR阻害剤であるエベロリムスはその増殖抑制に有効であったが、長期の暴露では、別の主要な細胞内リン酸化経路であるMAPK経路の亢進が誘導され新たな耐性となることが示された。一方、細胞内リン酸化経路の継続的遮断は再びERシグナル経路依存性への回帰を促すことも示唆された。このような乳癌細胞のドライバーシグナルの変化が、どのような場合にどのような方向に起こるのか、その詳細を明らかにするため、各種AI耐性株を用いて、現在乳癌の臨床で用いられている分子標的薬(フルベストラント、エベロリムスなど)あるいは臨床への導入が目前である新規分子標的薬(PI3K阻害剤、CDK4/6阻害剤など)の短期、および長期暴露によるシグナルの変化を詳細に解析する。また、これまで樹立したAI耐性細胞に加えて、各種分子標的薬の長期暴露によって新たな分子標的薬耐性モデル細胞を作製し、それらを用いてさらにシグナルの変化を具体的にかつ詳細に解析する。

### 4. 研究成果

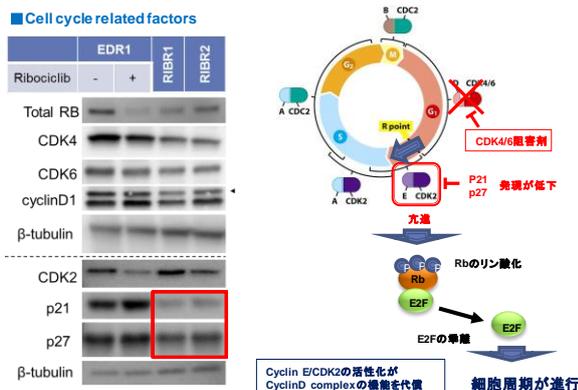
(1) 樹立した6種のAI耐性細胞のうち、これまでの研究結果からPI3K/Akt/mTOR経路の活性化が顕著にみられるType 1細胞(ER陽性)とType 2細胞(ER陰性)に対して最近臨床で使用可能となったmTOR阻害薬、エベロリムスの効果を検討した。その結果、Type 1細胞に対してはin vitro及び、マウスに移植したxenograftの実験系において、効果的にその増殖、腫瘍形成を抑制することが示された。しかもそれは親株であるMCF-7-E10細胞よりもより強く抑制した。このことはType 1細胞の増殖・生存のドライバーシグナルが親株に比して、PI3K/Akt/mTOR経路により強く依存するようになったことを示唆している。Type 2細胞に対しても同様の結果であった。そこで、次にこれらの細胞株にエベロリムスを長期暴露し、エベロリムス耐性細胞を作製した。その結果、MAPKの強いリン酸化を認め、MAP経路の亢進が示唆された。MEK阻害剤の添加によりその細胞増殖が阻害されたことから、PI3K/Akt/mTOR経路長期的遮断はMAPK経路へのドライバーシグナルのシフトを引き起こすことが推察された。さらに上記Type 1細胞、Type 2細胞へ、将来臨床への導入が予定されているPI3K阻害剤の効果を検証した。その結果、汎阻害剤を用いた場合とp110 $\alpha$ サブユニット特異的阻害剤を用いた場合に、その効果の違いがみられた。まとめると、ホルモン療法耐性によってドライバーpathwayがエストロゲンシグナル経路から細胞内リン酸化経路へシフトすること、さらには分子標的薬(エ



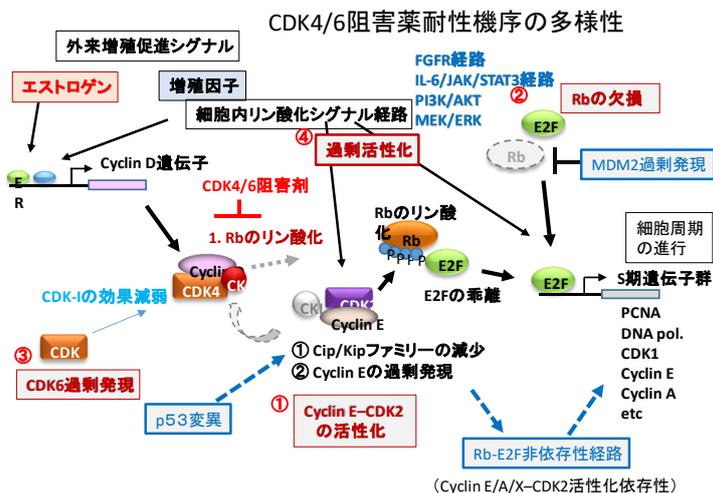
ベロリムス) 耐性獲得によってリン酸化シグナル経路も他の経路へシフトすることも観察された(上図)。

(2) 次にエストロゲンシグナル経路やPIK/Akt/mTOR経路の下流に位置し、細胞の分裂・増殖を調節する細胞周期制御因子であるCDK4/6-Cyclin Dについて主に検討を行った。最近、CDK4/6阻害薬が臨床開発され、ER陽性進行再発乳癌を対象に臨床に供されるようになってきた。これまでの臨床試験の結果では1次治療、2次治療ともに良好な成績を示しており、今後の進行再発乳癌治療の中心になっていくことが期待されている。そこで、我々の各種耐性株についてCDK4/6阻害薬、リボシクリブの効果を検討し、またCDK4/6阻害薬耐性株の作製を試みた。

リボシクリブはER陽性乳癌細胞であるMCF-7やT-47D細胞に対して強い増殖抑制効果を示したが、SKBR3やBT-20、MDA-MB231細胞のような非luminal型細胞に対しては効果が弱かった。MCF-7やT-47D細胞ではCDK4が高く発現しており、他の非luminal型細胞ではCDK6が過剰に発現していた。このことはCDK4とCDK6の発現比がその阻害剤感受性に関連している可能性が示唆される。そこで、CDK6を発現ベクターを用いて人工的に過剰発現させたMCF-7細胞を作製し、検討したところ、リボシクリブの増殖抑制効果が減弱することを確認した。一方、リボシクリブの効果は各種ホルモン療法耐性株間で大きな違いはなく、いずれに対しても効果的であった。このことは上位のドライバーシグナルの変化、可塑性に関係なく、CDK4/6-Cyclin Dが機能していることを示唆している。また、リボシクリブ耐性株を樹立し、その性質を解析したところ、p21タンパクの著しい減少を見出した。p21はCDK2-Cyclin Eの内在性inhibitorであり、その減少によりCDK2-Cyclin Eが活性化し、Rbタンパクのリン酸化を進行させることで耐性に寄与していると考えられる(右図)。CDK4/6阻害薬耐性には複数の機序が関与していることが示唆され、今後のさらなる検討が必要である。



(3) さらに新規に承認されたCDK4/6阻害薬であるアベマシクリブについて、その耐性株も作成して各種検討を行った。アベマシクリブはリボシクリブと同様、ER陽性乳癌細胞であるMCF-7やT-47D細胞に対して強い増殖抑制効果を示したが、SKBR3やBT-20、MDA-MB231細胞のような非luminal型細胞に対しては効果が弱かった。また、昨年作製したリボシクリブ耐性株に対しては増殖抑制効果がなく、交叉耐性を示すことが明らかとなった。また、アベマシクリブもリボシクリブと同様、各種ホルモン療法耐性株間で大きな違いはなく、いずれに対しても効果的であった。各種リン酸化シグナル阻害剤耐性株に対しても一様に効果的であり、これらのことはやはり上位のドライバーシグナルの変化、可塑性に関係なく、CDK4/6-Cyclin Dが機能していることを示している。また、アベマシクリブ耐性株を樹立し、その性質を解析したところ、p21が減少するリボシクリブ耐性株とは異なり、p27タンパクの著しい減少を見出した。p27もCDK2-Cyclin Eの内在性inhibitorであり、その減少によりCDK2-Cyclin Eが活性化しているものと思われる。またRbの発現量も低下しており、これらの複合的な機序によってCDK4/6阻害薬に対して耐性を示していると考えられる。これまでの結果から明らかになった機序の多様性を右図にまとめた。まとめるとエストロゲンシグナル耐性、リン酸化シグナル耐性の下流に位置する、細胞周期制御機構を標的とした治療薬、CDK4/6阻害薬、リボシクリブ、アベマシクリブについて、その作用、耐性獲得機序等について検討を行い、興味深い結果を得た。CDK4/6阻害薬は現在、乳癌の治療戦略を大きく変えつつある新規分子標的薬であり、本研究から得られた知見は、乳癌の新規治療戦略、治療耐性克服を考える上で重要なものとする。



<引用文献>

- 1) Hayashi S., Niwa T., Yamaguchi Y. Estrogen signaling pathway and its imaging in human breast cancer. *Cancer Sci.*, 100: 1773-1778, 2009.
- 2) Yamaguchi, Y., Takei, H., Suemasu, K., Kobayashi, Y., Kurosumi, M., Harada, N. and Hayashi, S. Tumor-stromal interaction through the estrogen-signaling pathway in human breast cancer., *Cancer Res.*, 65: 4653-4662, 2005.
- 3) Fujiki N, Konno H, Kaneko Y, Gohno T, Hanamura T, Imami K, Ishihama Y, Nakanishi K, Niwa T, Seino Y, Yamaguchi Y, Hayashi S. Estrogen response element-GFP (ERE-GFP) introduced MCF-7 cells demonstrated the coexistence of multiple estrogen-deprivation resistant mechanisms. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 139: 61-72, 2014.
- 4) Hanamura T, Niwa T, Nishikawa S, Konno H, Gohno T, Tazawa C, Kobayashi Y, Kurosumi M, Takei H, Yamaguchi Y, Ito K, Hayashi S. Androgen metabolite-dependent growth of hormone receptor-positive breast cancer as a possible aromatase inhibitor-resistance mechanism. *Breast Cancer Res. Treat.* 139: 731-740, 2013.
- 5) Fujii R, Hanamura T, Suzuki T, Gohno T, Shibahara Y, Niwa T, Yamaguchi Y, Ohnuki K, Kakugawa Y, Hirakawa H, Ishida T, Sasano H, Ohuchi N, Hayashi S. Increased androgen receptor activity and cell proliferation in aromatase inhibitor-resistant breast carcinoma. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 144: 513-522, 2014.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kimura M, Hanamura T, Tsuboi K, Kaneko Y, Yamaguchi Y, Niwa T, Narui K, Endo I, Hayashi S.	4. 巻 9
2. 論文標題 Acquired resistance to everolimus in aromatase inhibitor-resistant breast cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 21468 ~ 21477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25133.	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 Niwa T, Shinagawa Y, Asari Y, Suzuki K, Takanobu J, Gohono T, Yamaguchi Y, Hayashi S.	4. 巻 165
2. 論文標題 Estrogen receptor activation by tobacco smoke condensate in hormonal therapy-resistant breast cancer cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Steroid Biochem. Mol. Biol.	6. 最初と最後の頁 448 ~ 457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jsbmb.2016.09.008	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 Tsuboi K, Kaneko Y, Nagatomo T, Fujii R, Hanamura T, Gohno T, Yamaguchi Y, Niwa T, Hayashi S.	4. 巻 167
2. 論文標題 Different epigenetic mechanisms of ER implicated in the fate of fulvestrant-resistant breast cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Steroid Biochem. Mol. Biol.	6. 最初と最後の頁 115 ~ 125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jsbmb.2016.11.017	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 Tsuboi K, Nagatomo T, Gohno T, Higuchi T, Sasaki S, Fujiki N, Kurosumi M, Takei H, Yamaguchi Y, Niwa T, Hayashi S.	4. 巻 171
2. 論文標題 Single CpG site methylation controls estrogen receptor gene transcription and correlate with hormone therapy resistance.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Steroid Biochem. Mol. Biol.	6. 最初と最後の頁 209 ~ 217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jsbmb.2017.04.001	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 Hanamura T, Hayashi S.	4. 巻 25
2. 論文標題 Overcoming aromatase inhibitor resistance in breast cancer: possible mechanisms and clinical applications.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 379 ~ 391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12282-017-0772-1	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 Kimura Mariko, Hanamura Toru, Tsuboi Kouki, Kaneko Yosuke, Yamaguchi Yuri, Niwa Toshifumi, Narui Kazutaka, Endo Itaru, Hayashi Shin-Ichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Acquired resistance to everolimus in aromatase inhibitor-resistant breast cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 21468 ~ 21477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25133	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 Iida Masafumi, Tsuboi Kouki, Niwa Toshifumi, Ishida Takanori, Hayashi Shin-ichi	4. 巻 26
2. 論文標題 Compensatory role of insulin-like growth factor 1 receptor in estrogen receptor signaling pathway and possible therapeutic target for hormone therapy-resistant breast cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 272 ~ 281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12282-018-0922-0	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 Uchiumi Kanami, Tsuboi Kouki, Sato Nozomi, Ito Takako, Hirakawa Hisashi, Niwa Toshifumi, Yamaguchi Yuri, Hayashi Shin-ichi	4. 巻 26
2. 論文標題 Cancer stem-like properties of hormonal therapy-resistant breast cancer cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 459 ~ 470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12282-018-00944-1	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 Kurozumi Sasagu, Yamaguchi Yuri, Matsumoto Hiroshi, Kurosumi Masafumi, Hayashi Shin-ichi, Fujii Takaaki, Horiguchi Jun, Shirabe Ken, Inoue Kenichi	4. 巻 14
2. 論文標題 Utility of Ki67 labeling index, cyclin D1 expression, and ER-activity level in postmenopausal ER-positive and HER2-negative breast cancer with neoadjuvant chemo-endocrine therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0217279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0217279	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 Guo, Tada, Kitamura, Hamada, Miyashita, Harada-Shoji, Sato, Hamanaka, Tsuboi, Harada, Takano-Kasuya, Okada, Nakano, Ohuchi, Hayashi, Ishida, Gonda	4. 巻 11
2. 論文標題 Automated Quantification of Extranuclear ER using Phosphor-integrated Dots for Predicting Endocrine Therapy Resistance in HR+/HER2- Breast Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 526 ~ 526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11040526	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 Tsuboi Kouki, Uematsu Chiyuki, Yamaguchi Yuri, Niwa Toshifumi, Hayashi Shin-ichi	4. 巻 26
2. 論文標題 Tumor microenvironmental growth factors induce long-term estrogen deprivation resistance in breast cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 748 ~ 757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12282-019-00978-z	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 Iida Masafumi, Nakamura Misato, Tokuda Emi, Toyosawa Daichi, Niwa Toshifumi, Ohuchi Noriaki, Ishida Takanori, Hayashi Shin-ichi	4. 巻 10
2. 論文標題 The p21 levels have the potential to be a monitoring marker for ribociclib in breast cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 4907 ~ 4918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27127	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 -

〔学会発表〕 計61件（うち招待講演 16件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 林 慎一
2. 発表標題 ホルモン療法耐性機序から見る今後のER陽性進行再発乳癌治療の可能性
3. 学会等名 第15回日本乳癌学会九州地方会 モーニングセミナー-2（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 慎一
2. 発表標題 分子標的治療としてのホルモン療法の生物学
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会 Meet the Professor（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 花村徹、伊藤研一、林 慎一
2. 発表標題 アロマターゼ阻害剤耐性メカニズムを通じた乳癌におけるアンドロゲンシグナルの役割に関する研究
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会 研究奨励賞受賞者講演
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 慎一
2. 発表標題 ER陽性乳癌細胞のドライバーシグナルの可塑性
3. 学会等名 ホルモンと癌研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 慎一
2. 発表標題 ER陽性HER2陰性進行再発乳癌のホルモン療法後の分子標的
3. 学会等名 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 慎一
2. 発表標題 内分泌療法抵抗性の新潮流
3. 学会等名 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会 モーニングセミナー7（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木駿太、坪井洸樹、徳田恵美、丹羽俊文、林慎一
2. 発表標題 ホルモン療法耐性乳癌細胞株におけるエピゲノムに着目したホルモン療法感受性回復の可能性
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 徳田恵美、小松隆幸、佐々木駿太、坪井洸樹、飯田雅史、木村万里子、丹羽俊文、齊藤光江、林慎一
2. 発表標題 mTOR阻害薬の内分泌療法耐性乳癌に対する作用機序の違いと阻害薬耐性獲得後の治療選択
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本若葉、坪井洸樹、飯田雅史、徳田恵美、丹羽俊文、林慎一
2. 発表標題 luminal型乳癌細胞株における上皮間葉転換及びFGFRシグナルの薬剤耐性への干渉
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坪井洸樹、植松智有希、山口ゆり、丹羽俊文、林慎一
2. 発表標題 乳癌微小環境依存性アロマトーゼ阻害耐性モデルによる耐性メカニズム解析
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飯田雅史、中村美沙都、徳田恵美、丹羽俊文、林慎一
2. 発表標題 CDK4/6阻害剤耐性機序の解明と次治療の基礎的検討
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 徳田恵美、小松隆幸、佐々木駿太、坪井洸樹、木村万里子、丹羽俊文、齊藤光江、林慎一
2. 発表標題 各種分子標的治療薬により内分泌療法耐性細胞が内分泌治療感受性を再獲得する可能性
3. 学会等名 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林慎一
2. 発表標題 ホルモン療法耐性（AI耐性とSERD耐性）メカニズムとその治療戦略
3. 学会等名 Breast Cancer Scientific Exchange Meeting 2017（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林慎一
2. 発表標題 ホルモン療法耐性機序の多様性とmTOR阻害薬への期待
3. 学会等名 福島BreastCancerSeminar（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林慎一
2. 発表標題 ER陽性HER2陰性乳癌におけるこれからのベーシックリサーチ
3. 学会等名 第25回日本乳癌学会学術総会イブニングセミナー6（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masafumi Iida, Misato Nakamura, Emi Tokuda, Toshifumi Niwa, Takanori Ishida, Shin-ichi Hayasi
2. 発表標題 CDK6 might be a key factor for efficacy of CDK4/6 inhibitor and the hormone sensitivity following acquired resistance.
3. 学会等名 2017 San Antonio breast Cancer Symposium（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林慎一、丹羽俊文、徳田恵美、山口ゆり、郷野辰幸、木村万里子、飯田雅史、坪井洸樹、小松隆幸、佐々木駿太、宮本若葉
2. 発表標題 薬剤耐性メカニズムから治療選択を考える
3. 学会等名 第18回乳癌最新情報カンファランス
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Emi Tokuda, Takayuki Komatsu, Syunta Sasaki, Misato Nakamura, Kouki Tsuboi, Masafumi Iida, Toshifumi Niwa, Mitsue Saitou, Shin-ichi Hayashi
2. 発表標題 Effects of phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors on endocrine-resistant cell lines and differences in the characteristics of the cells after acquired resistance to the inhibitors in estrogen receptor-positive breast cancer
3. 学会等名 2017 San Antonio breast Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山口ゆり、福井布美代、大平美紀、上條岳彦、林慎一
2. 発表標題 In vivoで樹立したAI耐性モデル乳癌細胞株の特性とHeregulinによる増殖促進作用
3. 学会等名 第25回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木駿太、坪井洸樹、徳田恵美、丹羽俊文、林慎一
2. 発表標題 ホルモン療法耐性乳癌細胞モデルにおけるエピゲノム制御によるER陰性転化機構
3. 学会等名 第18回ホルモンと癌研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 徳田恵美、小松隆幸、中村美紗都、坪井洸樹、木村万里子、丹羽俊文、齊藤光江、林慎一
2. 発表標題 内分泌療法耐性乳癌細胞は各種PI3K-mTOR経路阻害薬に感受性が高く、阻害薬耐性獲得で細胞内シグナル変化と交差耐性を得る
3. 学会等名 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坪井洸樹、佐々木駿太、長友隆将、郷野辰幸、樋口徹、藤井里圭、花村徹、山口ゆり、丹羽俊文、林慎一
2. 発表標題 ホルモン耐性乳癌細胞におけるER発現とエピゲノム制御解析
3. 学会等名 第26回乳癌基礎研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山口ゆり、大平美紀、上條岳彦、林慎一
2. 発表標題 Xenograftから樹立したアロマトーゼ阻害剤耐性乳癌モデル細胞における耐性獲得機序の多様性
3. 学会等名 第37回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坪井洸樹、佐々木駿太、長友隆将、郷野辰幸、樋口徹、藤井里圭、花村徹、山口ゆり、丹羽俊文、林慎一
2. 発表標題 ホルモン療法耐性乳癌におけるER発現変動とエピゲノム解析
3. 学会等名 第25回 日本ステロイドホルモン学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林慎一
2. 発表標題 内分泌療法耐性機序と新規分子標的薬
3. 学会等名 第25回日本乳癌学会学術総会シンポジウム2
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村美沙都、徳田恵美、丹羽俊文、林慎一
2. 発表標題 CDK4/6阻害剤効果予測因子としてのCDK6の可能性とCDK4/6阻害剤耐性細胞におけるER依存性の低下
3. 学会等名 第25回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坪井洸樹、植松智有希、山口ゆり、丹羽俊文、林慎一
2. 発表標題 微小環境依存性の新たなアロマトラーゼ阻害剤耐性株の樹立と耐性機序解析
3. 学会等名 第25回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小松隆幸、中村美沙都、徳田恵美、丹羽俊文、林慎一
2. 発表標題 ER陽性乳癌細胞におけるPI3K経路の重要性と阻害による効果検討
3. 学会等名 第25回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 飯田雅史、坪井洸樹、丹羽俊文、石田孝宣、大内憲明、林慎一
2. 発表標題 乳癌細胞株におけるホルモン療法耐性獲得前後でのIGF1R阻害剤の有用性の検討
3. 学会等名 第25回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 徳田恵美、小松隆幸、中村美沙都、坪井洸樹、木村万里子、丹羽俊文、齊藤光江、林慎一
2. 発表標題 AI耐性及びSERD耐性乳癌細胞に対する各種PI3K-mTOR経路阻害薬の効果と交差耐性について
3. 学会等名 第25回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木駿太、坪井洸樹、丹羽俊文、林慎一
2. 発表標題 ER陰転乳がん細胞株におけるエピゲノム制御によるホルモン療法感受性誘導の試み
3. 学会等名 第25回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林 慎一
2. 発表標題 ホルモン療法耐性機序から見る今後のER陽性進行再発乳癌治療の可能性
3. 学会等名 第15回日本乳癌学会九州地方会 モーニングセミナー2(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 慎一
2. 発表標題 分子標的治療としてのホルモン療法の生物学
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会 Meet the Professor (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 花村徹、伊藤研一、林慎一
2. 発表標題 アロマターゼ阻害剤耐性メカニズムを通じた乳癌におけるアンドロゲンシグナルの役割に関する研究
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会 研究奨励賞受賞者講演
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 慎一
2. 発表標題 ER陽性乳癌細胞のドライバーシグナルの可塑性
3. 学会等名 ホルモンと癌研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 慎一
2. 発表標題 ER陽性HER2陰性進行再発乳癌のホルモン療法後の分子標的
3. 学会等名 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 慎一
2. 発表標題 内分泌療法抵抗性の新潮流
3. 学会等名 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会 モーニングセミナー7（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木駿太、坪井洸樹、徳田恵美、丹羽俊文、林慎一
2. 発表標題 ホルモン療法耐性乳癌細胞株におけるエピゲノムに着目したホルモン療法感受性回復の可能性
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 徳田恵美、小松隆幸、佐々木駿太、坪井洸樹、飯田雅史、木村万里子、丹羽俊文、齊藤光江、林慎一
2. 発表標題 mTOR阻害薬の内分泌療法耐性乳癌に対する作用機序の違いと阻害薬耐性獲得後の治療選択
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本若葉、坪井洸樹、飯田雅史、徳田恵美、丹羽俊文、林慎一
2. 発表標題 Luminal型乳癌細胞株における上皮間葉転換及びFGFRシグナルの薬剤耐性への干渉
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坪井洸樹、植松智有希、山口ゆり、丹羽俊文、林慎一
2. 発表標題 乳癌微小環境依存性アロマトーゼ阻害耐性モデルによる耐性メカニズム解析
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飯田雅史、中村美沙都、徳田恵美、丹羽俊文、林慎一
2. 発表標題 CDK4/6阻害剤耐性機序の解明と次治療の基礎的検討
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 徳田恵美、小松隆幸、佐々木駿太、坪井洸樹、木村万里子、丹羽俊文、齊藤光江、林慎一
2. 発表標題 各種分子標的治療薬により内分泌療法耐性細胞が内分泌治療感受性を再獲得する可能性
3. 学会等名 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飯田雅史、中村美沙都、徳田恵美、丹羽俊文、内藤剛、海野倫明、亀井尚、石田考宣、林慎一
2. 発表標題 乳癌治療におけるCDK4/6阻害剤の可能性
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会（大阪）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 慎一
2. 発表標題 ER陽性乳癌のドライバーシグナルの可塑性と新規分子標的治療
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会シンポジウム「ホルモン依存性癌の新展開」(仙台)(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 慎一
2. 発表標題 内分泌療法耐性及び分子標的治療薬耐性のメカニズムと悪性化
3. 学会等名 第27回日本乳癌学会学術総会シンポジウム「乳癌の悪性形質進展のメカニズム」(東京)(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳田恵美、宮本若葉、中村美沙都、坪井洸樹、飯田雅史、丹羽俊文、佐治 重衡、林慎一
2. 発表標題 CDK4/6阻害剤耐性となった各種内分泌療法耐性乳癌細胞の細胞内リン酸化シグナルの変化と阻害剤耐性獲得後に有効な薬剤についての検討
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術総会 (京都)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木友菜、宮本若葉、坪井洸樹、徳田恵美、丹羽俊文、林慎一
2. 発表標題 ER陽性乳癌細胞の分子標的薬耐性獲得に際したDNA修復機構の変化とPARP阻害薬適応の可能性の検討
3. 学会等名 第27回日本乳癌学会学術総会 (東京)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤祐太、高信純子、鈴木奏絵、丹羽俊文、林慎一
2. 発表標題 エストロゲン受容体陽性乳癌における膜型エストロゲン受容体の機能と存在意義
3. 学会等名 第27回日本乳癌学会学術総会（東京）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳田恵美、小松隆幸、中村美沙都、坪井洸樹、丹羽俊文、佐治重衡、林慎一
2. 発表標題 PI3K-mTOR経路阻害薬はERが陰転化した内分泌療法耐性乳癌細胞株の抗エストロゲン療法の感受性を回復させる
3. 学会等名 第27回日本乳癌学会学術総会（東京）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 豊澤大地、坪井洸樹、飯田雅史、丹羽俊文、林慎一
2. 発表標題 ホルモン療法耐性乳癌細胞のCDK4/6阻害剤Abemaciclib耐性獲得に伴う細胞特性検討
3. 学会等名 第27回日本乳癌学会学術総会（東京）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯田雅史、豊澤大地、中村美沙都、徳田恵美、丹羽俊文、石田孝宣、林慎一
2. 発表標題 CDK4/6阻害剤の薬剤による耐性メカニズム相違点の検討
3. 学会等名 第27回日本乳癌学会学術総会（東京）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本若葉、坪井洸樹、徳田恵美、丹羽俊文、山口ゆり、林慎一
2. 発表標題 エストロゲン受容体陽性進行再発乳癌治療薬への耐性機序後の上皮間葉転換及び癌幹細胞性形質変化
3. 学会等名 第27回日本乳癌学会学術総会（東京）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳田恵美、宮本若葉、中村美沙都、坪井洸樹、飯田雅史、丹羽俊文、佐治重衡、林慎一
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬耐性となった各種内分泌療法耐性乳癌細胞の細胞内リン酸化シグナルの変化と阻害剤耐性獲得後に有効な薬剤についての検討
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会（京都）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳田恵美、佐々木駿太、坪井洸樹、丹羽俊文、佐治重衡、林慎一
2. 発表標題 PI3K-mTOR経路阻害薬はER発現が低下した内分泌療法耐性乳癌細胞株の抗エストロゲン薬の感受性を回復させる
3. 学会等名 第20回乳癌最新情報カンファレンス（小樽）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口ゆり、大平美紀、上條岳彦、林慎一
2. 発表標題 In vivoで樹立したアロマターゼ阻害剤耐性乳癌モデル細胞における耐性機序の多様性
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会（京都）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 慎一
2. 発表標題 ホルモン療法耐性とCDK4/6阻害耐性の基礎
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会 (福岡) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Emi Tokuda, Shunta Sasaki, Kouki Tsuboi, Masafumi Iida, Toshifumi Niwa, Shigehira Saji, and Shin-ichi Hayashi
2. 発表標題 PI3K inhibitors restored the sensitivity to anti-estrogen drugs in endocrine therapy resistant cell lines
3. 学会等名 42nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium(SABCS) (サンアントニオ) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masafumi Iida, Daichi Toyosawa, Misato Nakamura, Emi Tokuda, Toshifumi Niwa, Ryuichi Yoshida, Takanori Ishida, Shin-ichi Hayashi
2. 発表標題 Different mechanism of CDK4/6 inhibitor resistance between ribociclib and abemaciclib
3. 学会等名 42nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium(SABCS) (サンアントニオ) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本隆子、谷本圭司、江口英孝、佐々木駿太、坪井洸樹、林慎一、市原佐保子
2. 発表標題 食品成分レスベラトールによるトリプルネガティブ乳がん細胞に対するBcl-2阻害剤の抗腫瘍効果の増強
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (福岡)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木友菜、徳田恵美、丹羽俊文、林慎一
2. 発表標題 エストロゲン受容体陽性乳癌において、薬剤耐性化がDNA修復機構に及ぼす影響
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会（福岡）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----