

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10566

研究課題名(和文) 乳癌の内分泌療法耐性獲得の分子機構の解明とその克服：癌幹細胞の役割を中心に

研究課題名(英文) Molecular mechanisms responsible for the development of acquired resistance to endocrine therapy in breast cancer

研究代表者

紅林 淳一 (Junichi, Kurebayashi)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：10248255

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、女性ホルモン感受性MCF-7細胞を用い、エストロゲン枯渇下、抗エストロゲン薬の曝露下で6か月以上の長期培養を行い、各々に耐性となった細胞(long-term estrogen deprived [LTED] 細胞と抗エストロゲン薬耐性細胞)を樹立した。親細胞と比較したmRNA発現マイクロアレイ解析により、1) LTED細胞ではERシグナル伝達亢進、エストロゲン感受性亢進、癌幹細胞比率増加、2)フルベストラント耐性細胞ではERシグナル伝達抑制、Hedgehogシグナル活性化、HER1、HER2の発現増加、3) 両耐性細胞に共通した変化としてCXCR4、HER4の発現亢進が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳癌の内分泌療法耐性の原因としては、細胞内外の増殖関連シグナルが活性化が重要である。本研究においてもHERファミリーのHER1、HER2、HER4の発現増加が確認された。E枯渇下及びフルベストラント曝露下におけるHER4の発現増加は、我々の知る限り初めての報告となる。HER4のシグナルを抑制するneratinibが内分泌療法耐性の克服に役立つ可能性がある。CXCR4は、癌細胞の浸潤や転移に関わる因子として注目されているが、癌幹細胞の生存や増殖にも関与している。CXCR4の働きを特異的に阻害するCXCR4阻害薬プレリキサホルはすでに臨床導入されており、内分泌療法耐性乳癌への応用も可能である。

研究成果の概要(英文)：We have developed endocrine-resistant breast cancer models using estrogen-sensitive MCF-7 cells. They were cultivated under an estrogen-deprived condition or exposure to an antiestrogen for over six months. Long-term estrogen-deprived (LTED) and fulvestrant (FUL)-resistant cells were established. An mRNA expression microarray revealed, 1) LTED cells showed an up-regulation of estrogen receptor (ER) signaling pathway, hypersensitivity to estrogen and an increase in cancer stem cell population. 2) FUL-resistant cells showed a down-regulation of ER signaling pathway, estrogen-insensitivity, up-regulation of hedgehog signaling pathway and increased expression levels of human epidermal growth factor receptor (HER) 1 and HER2. Increased expression levels of CXCR4 and HER4 were commonly observed in the LTED and FUL-resistant cells. We have been involved in exploratory studies on clarifying if these agents may overcome endocrine-resistance in the LTED and FUL-resistant breast cancer cells.

研究分野：乳腺外科

キーワード：乳癌 内分泌療法 耐性 マイクロアレイ エストロゲン HER4 CXCR4 癌幹細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

乳癌はホルモン依存性癌の一つに分類され、エストロゲンが乳癌の発生や進展に重要な役割を果たしている。乳癌のエストロゲン依存性を逆手にとったのが乳癌内分泌療法であり、発癌予防から再発治療に至るまで広く臨床に用いられている。しかし、内分泌療法導入当初から耐性を示す primary resistance や内分泌療法施行中に耐性を獲得する acquired resistance が存在し、臨床の場において大きな問題となっている<sup>1)</sup>。乳癌を含めた多くの固形癌において癌幹細胞 (cancer stem cells, CSC) が存在し、その発生、進展に重要な役割を果たしていることが示されている。CSC は、抗癌化学療法や放射線療法に対し耐性を示し、癌の再発・転移の温床となる可能性がある<sup>2)</sup>。しかし、乳癌内分泌療法耐性獲得における CSC の役割に関する研究は少ない。

最近の研究報告では、1) 腫瘍内低酸素微小環境が乳癌細胞における HIF(hypoxia-inducible factor) 経路を介して CSC population を増加し、epithelial mesenchymal transition (EMT) 形質を促進し、治療抵抗性や浸潤・転移能の促進を引き起こす<sup>3)</sup>、2) 抗エストロゲン薬の長期曝露により ER 陽性乳癌細胞で Notch シグナルが活性化され、CSC population の増加や抗エストロゲン薬に対する耐性を誘導する<sup>4)</sup>、3) アロマターゼ阻害薬耐性の ER 陽性乳癌細胞において HIF 経路の活性化が認められる<sup>5)</sup>、4) エストロゲン長期枯渇培養乳癌細胞において、CSC 制御や EMT に関する Notch シグナルの活性化が引き起こされ、アロマターゼ阻害薬耐性に寄与している<sup>6)</sup>ことなどが示されている。

## 2. 研究の目的

我々はこれまで、乳癌内分泌療法耐性獲得のメカニズム解明を目指して研究を継続しており、1) 腫瘍内低酸素微小環境が ER 陽性細胞において ER 発現を可逆的に低下させ、内分泌療法薬に対する耐性を誘導する<sup>7)</sup>、2) エストロゲンは ER 陽性細胞に対し、non-canonical hedgehog (Hh)経路を介して CSC population を増加させ、non-canonical Hh 経路阻害薬 GANT61 は GLI1/2 の発現を低下させ、CSC population の増加を抑制する<sup>8)</sup>ことを示してきている。

以上の学術的背景を勘案し、内分泌療法耐性獲得のメカニズムにおける腫瘍内低酸素微小環境及び CSC 制御機構の破綻の重要性を評価するため、以下の研究計画を立てた。

長期の低酸素環境+内分泌療法に類似した培養条件下でエストロゲン感受性乳癌細胞株のエストロゲン反応性などの経時的変化をモニターする。

樹立された内分泌療法耐性乳癌細胞株と親株を比較し、遺伝子発現レベルの変化をマイクロアレイにより網羅的に検討する。

内分泌療法耐性乳癌細胞株の実験モデルを作成し、内分泌療法耐性克服を目指した治療実験を行う。

### <参考文献>

1) Cancer Chemother Pharmacol 56: 39-46, 2005; 2) J Clin Oncol 28: 4006-4012, 2010; 3) Oncotarget 7: 43518, 2016; 4) Cell Reports 12: 1968–1977, 2015; 5) Breast Cancer Research 16: R15, 2014; 6) Breast Cancer Research 16: R62, 2014; 7) Jpn J Cancer Res 92: 1093-1101, 2001; 8) Cancer Sci. 108: 918-930, 2017

## 3. 研究の方法

エストロゲン感受性乳癌細胞株 MCF-7 を 6 カ月間にわたり 1) 低酸素培養下、2) エストロゲン枯渇下、3) 抗エストロゲン薬曝露下、4) これらの組み合わせ処理下で継代培養を行なう。培養開始後 2 カ月おきに、エストロゲン反応性等の経時的な変化をモニターする。これらの処

理により樹立された内分泌療法耐性乳癌細胞株と親株を比較し、マイクロアレイを用い網羅的に遺伝子発現の違いを検討する。また、内分泌療法耐性乳癌細胞株の *in vitro* 及び *in vivo* 実験モデルを作成し、幹細胞制御作用を有する分子標的薬などの抗腫瘍効果を系統的に調べ、内分泌療法耐性克服に役立つかどうかを探索的に検討する。

関連する研究として、現在、臨床の場で内分泌療法薬と同時併用投与により、強い抗腫瘍効果を示す cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 阻害薬の細胞増殖抑制効果の分子メカニズム、癌幹細胞に与える影響、さらに、耐性獲得のメカニズムに関する実験も行った。具体的には、ER陽性HER2陰性乳癌細胞株 MCF-7 と KPL-1 を用い、CDK4/6 阻害薬パルボシクリブ (PAL) とアベマシクリブ (ABE) の様々な抗腫瘍効果、癌幹細胞制御効果を *in vitro* の系で検討した。さらに、PAL や ABE を添加した培地で長期間培養し、各々の薬剤に耐性の細胞を樹立し、様々な生物学的な特徴を親株と比較し、耐性獲得に関連する変化を検索した。

#### 4 . 研究成果

##### 1 ) 内分泌療法及び低酸素環境が内分泌療法耐性獲得に及ぼす影響の経時的変化<sup>9)</sup>

【材料と方法】エストロゲン (E)感受性乳癌細胞 MCF-7 を以下の 8 条件で 6 カ月以上培養し、耐性細胞を樹立した。コントロール、E 枯渇、4-OH-tamoxifen (OHT)処理、フルベストラント (FUL)処理、2% O<sub>2</sub>/コントロール、2% O<sub>2</sub>/E 枯渇、2% O<sub>2</sub>/OHT 処理、2% O<sub>2</sub>/FUL 処理。処理開始後 2 カ月毎に、1) E, OHT, FUL に対する増殖反応性、2) エストロゲン受容体 (ER)関連因子の発現、3) 癌幹細胞 (CSC)比率 (CD44/CD24 アッセイ、mammosphere [MMS]アッセイ)、4) ヘッジホッグ (Hh)シグナル伝達因子の発現を調べた。

【結果】1) すべての条件下で経時的に E, 4-OHT, FUL に対する増殖反応性が低下した。低酸素環境下では変化が顕著であり、より早期に増殖反応性が低下した。2) E 枯渇下では ER- $\alpha$  の発現が増加したが、その他の条件下では有意に低下した。3) E 枯渇下では、乳癌幹細胞とされる CD44<sup>high</sup>/CD24<sup>low</sup> 細胞比率が増加したが、それ以外の条件下では CSC 比率は徐々に低下した。4) FUL 処理では glioma-associated oncogene (GLI)1, GLI2 の発現が増加していたが、それ以外の条件では Hh シグナル伝達因子は低下した。興味深いことに、E 枯渇下細胞では、エストラジオール (E2)に対する hypersensitivity がみられ、一方、FUL 処理下では E2 による増殖促進は認められなかった。

【考察と結語】内分泌療法耐性獲得のメカニズムは様々であり、耐性のドライバーとなるシグナル伝達を見極めて治療を行う必要がある。E 枯渇や FUL 処理により樹立した耐性細胞のさらなる特徴分析を進める。

##### 2 ) エストロゲン枯渇下や抗エストロゲン薬フルベストラントに耐性となった乳癌細胞の遺伝子発現プロファイル解析<sup>10)</sup>

【材料と方法】エストロゲン (estrogen, E) 依存性ヒト乳癌細胞株 MCF-7 を用いた。ED 培地 (フェノールレッド非添加 RPMI-1640 + 5% dextran-coated charcoal 処理ウシ胎児血清 [FBS]) または 100 nM FUL 添加 D-MEM + 5%FBS を用い MCF-7 細胞を 6 か月間継代培養し、ED 耐性細胞 (long-term ED 細胞、LTED 細胞) 及び FUL 耐性細胞を作製した。LTED 細胞、FUL 耐性細胞、オリジナルの MCF-7 細胞 (親株) から total RNA を抽出し、網羅的 mRNA 発現アレイを行った。その後、パスウェイ解析、キーワード遺伝子検索を行い、親株に比べ両耐性細胞で発現が有意に変化している遺伝子を抽出した。さらに、両耐性細胞の各種遺伝子の定量 reverse transcription (RT)-polymerase reaction (PCR)法による mRNA 発現及びエストロゲンに対する増殖反応性を検討した。

【結果】パスウェイ解析では、Eシグナル経路がLTED細胞では促進されており、一方、FUL耐性細胞では抑制されていた。実際、Eの細胞増殖促進効果は親株に比べLTEDではより低濃度でみられ(hypersensitivity)、FUL耐性細胞ではみられなかった。キーワード遺伝子検索では、Eシグナル関連遺伝子(とくにESR1)がLTEDで増加、FUL耐性で低下していた。癌幹細胞関連因子では、両耐性細胞においてCXCR4の発現が顕著に増加していた。EGFR関連因子では、両耐性細胞においてHER4発現が最も増加していた。また、両耐性細胞においてHER2の発現の増加もみられた。これらの遺伝子発現の変化は、定量RT-PCR法により確認された。

【考察】LTED細胞は、Eに対しhypersensitivityを獲得しており、Eシグナル経路(とくにESR1発現)の促進と合致している。一方、FUL耐性細胞では逆の変化がみられた。内分泌療法耐性細胞におけるHER2発現の亢進に関してはすでに報告があるが、CXCR4やHER4の発現亢進に関する報告は見当たらず、新たな耐性克服の標的として注目に値する。

### 3) CXCR4 阻害薬や HER4 阻害薬を用いた内分泌療法耐性克服を目指した基礎的検討<sup>11)</sup>

【材料と方法】我々はこれまでにエストロゲン枯渇下や抗エストロゲン薬フルベストラントに耐性となったMCF-7細胞(各々LTED細胞、FUL耐性細胞)を樹立し、内分泌療法耐性に関連が示唆される二つの因子CXCR4、HER4を同定した。そこで、CXCR4阻害薬plerixaforやHER4阻害薬neratinibを用いた内分泌療法耐性克服を目指した基礎的実験を行った。

【結果】樹立された二つの耐性細胞において、CXCR4、HER4の発現が持続的に高いことを定量RT-PCR検査で確認した。両耐性細胞は、親株に比べ、plerixaforやneratinibの細胞増殖抑制効果が高まっていた。さらに、plerixaforやneratinibとFULの併用投与は、単独に比べより強い細胞増殖抑制効果を示した。これらの結果は、CXCR4、HER4の発現の亢進した内分泌療法耐性乳癌細胞に対し、CXCR4阻害薬やHER4阻害薬が耐性の克服に役立つことを示唆している。

【考察】これらの結果は、一つの細胞株による*in vitro*の実験データであり、今後、別の細胞株(当教室で樹立されたエストロゲンに対する感受性の低下しているKPL-1細胞株を用いる)において同様な現象が起きるかどうかを*in vitro*、*in vivo*のレベルで検証する予定である。

### 4) 様々なサブタイプの乳癌細胞株に対するCDK4/6阻害薬の抗腫瘍効果の分子メカニズムに関する検討<sup>12)</sup>

【背景と目的】近年、エストロゲン受容体(ER)陽性human epidermal growth factor(HER2)陰性進行・再発乳癌の治療薬として、cyclin-dependent kinase(CDK)4/6阻害薬パルボシクリブ(PAL)が臨床導入され、乳癌治療のbreak-through薬として注目されている。我々は、様々なサブタイプの乳癌細胞株を用いPALの抗腫瘍効果、CSC制御作用を検討し、さらにCSC制御の分子メカニズムを探索した。

【材料と方法】ER陽性HER2陰性のMCF-7細胞とKPL-1細胞、ER陰性HER2陽性のKPL-4細胞、ER陰性HER2陰性のMDA-MB-231細胞、ER陽性HER2陽性のBT474細胞を用い、PALによる以下の作用を検討した：1) Rbリン酸化、2) 細胞増殖、3) G1-S移行、4) アポトーシス誘導、5) CSC比率(CD44/24、Aldefluor、mammosphereアッセイ)、6) 細胞老化、7) Hedgehogシグナル因子の発現。

【結果と考察】PALはすべての細胞株に対し用量依存性に1) Rbリン酸化を抑制し、2) 細胞増殖を抑制(50%阻止濃度：0.1~0.5 $\mu$ M、とくにER陽性HER2陰性細胞において効果が強かった)し、3) G1-S移行を阻害し、4) アポトーシス誘導は認められず、5) 全てのアッセイ法においてCSC比率を低下し、6) ER陽性HER2陰性細胞で細胞老化を促進させた。7)

Hedgehog シグナル因子 Gli1 などの発現を低下させた（とくに ER 陽性 HER2 陰性細胞ではエストロゲンにより増加した Gli1 の発現を顕著に抑制した）。PAL は様々なサブタイプの乳癌細胞に対し、Rb リン酸化の抑制、G1-S 移行阻害、CSC 比率低下作用を示すことが確認された。とくに ER 陽性 HER2 陰性細胞では抗腫瘍活性が高いことが示された。また、CSC 制御の作用機序としては Hedgehog シグナル伝達の阻害が関わっていることが初めて示された。これらの結果は、PAL は様々なサブタイプの乳癌に対し優れた臨床的有用性が期待できることを示唆している。

#### 5) PAL, ABE 耐性乳癌細胞の樹立とその生物学的特徴の分析<sup>13)</sup>

**【目的】**CDK4/6 阻害薬は ER 陽性 HER2 陰性進行・再発乳癌に対して内分泌療法と併用すると無増悪生存期間や全生存期間を延長させることが臨床試験により示されている。現在、CDK4/6 阻害薬に耐性となった乳癌に対する適切な後治療に注目が集まっている。そこで我々は、CDK4/6 阻害薬に対する耐性細胞株を作製し、乳癌に対し用いられる各種抗癌化学療法薬に対する感受性を検討した。さらに、耐性細胞株のエストロゲン (E) 感受性、上皮間葉移行 (EMT)、癌幹細胞 (cancer stem cell, CSC) 比率に与える影響を解析した。

**【材料と方法】**ER 陽性 HER 陰性 E 高感受性乳癌細胞株 MCF-7 及び E 低感受性乳癌細胞株 KPL-1 細胞株を用いて、パルボシクリブ (PAL) 及びアベマシクリブ (ABE) 曝露下で段階的に濃度を増加しながら長期培養を行い、耐性細胞株を作製した。耐性細胞と親細胞と他の CDK4/6 阻害薬及び各種抗癌化学療法薬 (5-FU, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel, doxorubicin, eribulin) E や抗 E 薬に対する感受性、ER 関連因子 (ER- $\alpha$ , PgR) 発現、EMT マーカー (E-cadherin, vimentin) 発現、CSC 比率 (CD44/CD24, Aldefluor, mammosphere アッセイ) を比較検討した。

**【結果】**PAL, ABE の長期曝露により各々の薬剤に対する耐性細胞が樹立された。各々の耐性細胞は、他の CDK4/6 阻害薬に対し交差耐性を示した。また各種抗癌化学療法薬に対する感受性は親細胞と比較し変化は認められなかった (50%IC に有意差なし)。PAL, ABE 耐性細胞は、E の増殖促進効果やフルベストラントの増殖抑制効果が減弱していたが、ER- $\alpha$  発現量に差はなく、PgR 発現は低下していた。EMT マーカーでは、E-cadherin 発現は変わらなかったが、vimentin 発現は増加していた。CSC 比率は、アッセイ法により乖離はみられたが、mammosphere アッセイでは両耐性細胞において有意の増加が認められた。

**【考察】**CDK4/6 阻害薬耐性乳癌細胞株は他の CDK4/6 阻害薬に対し交差耐性を示すこと、各種抗癌剤に対しては感受性が維持されていたことが初めて示された。これら耐性細胞において、E シグナルに対する感受性の低下、EMT の促進、CSC 比率の増加がみられることが初めて示された。これらの結果は、1) PAL と ABE は交叉耐性を獲得する可能性が高く順次投与は勧められない、2) CDK4/6 阻害薬耐性となっても抗癌化学療法薬に対する感受性は保たれている、3) CDK4/6 阻害薬耐性獲得の機序としてエストロゲン感受性の低下、EMT の促進、CSC 比率の増加が関与していることが示唆された。

<参考文献>

10) 乳癌基礎研究 27: 33-42, 2019; 11) 乳癌基礎研究 28 (in press); 12) Breast Cancer 27: 415-425, 2020; 13) 論文投稿中

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14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 Junichi Kurebayashi, Naoki Kanomata, Yoshikazu Koike, Yusuke Ohta, Wataru Saitoh, Emi Kishino	4. 巻 28
2. 論文標題 Comprehensive immunohistochemical analyses on expression levels of hedgehog signaling molecules in breast cancers.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 759-767
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12282-018-0884-2	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 紅林淳一、小池良和、太田裕介、山下哲正、齋藤互、岸野瑛美、鹿股直樹、森谷卓也	4. 巻 26
2. 論文標題 Hedgehogシグナル伝達機構を介した乳癌幹細胞制御機構。	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 乳癌基礎研究	6. 最初と最後の頁 11-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Kanomata N, Kurebayashi J, Moriya T	4. 巻 52
2. 論文標題 Phosphorylated HER3 and FITC-labeled trastuzumab immunohistochemistry in patients with HER2-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Med Mol Morphol	6. 最初と最後の頁 106-113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-018-0208-9	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 Naoki Kanomata, Junichi Kurebayashi, Yoshikazu Koike, Rin Yamaguchi, Takuya Moriya	4. 巻 19
2. 論文標題 CD1d- and PJA2-related immune microenvironment differs between invasive breast carcinomas with and without a micropapillary feature.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-018-5221-9	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 太田裕介, 紅林淳一, 福間佑菜, 岸野瑛美, 川野汐織, 緒方良平, 齋藤 互, 小池良和, 山下哲正, 野村長久, 山本 裕, 田中克浩	4. 巻 44
2. 論文標題 進行・再発乳癌患者に対するフルベストラントの有用性.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 川崎医学会誌	6. 最初と最後の頁 79-87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11482/KMJ-J44(2)79	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 Junichi Kurebayashi, Yoshikazu Koike, Yusuke Ohta, Wataru Saitoh, Tetsumasa Yamashita, Naoki Kanomata, Takuya Moriya	4. 巻 108
2. 論文標題 Anti-cancer stem cell activity of a non-canonical hedgehog inhibitor GANT61 in estrogen receptor-positive breast cancer cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 918-930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13205	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 Yoshikazu Koike, Yusuke Ohta, Wataru Saitoh, Tetsumasa Yamashita, Naoki Kanomata, Takuya Moriya, Junichi Kurebayashi	4. 巻 24
2. 論文標題 Anti-cell growth and anti-cancer stem cell activities of the non-canonical hedgehog inhibitor GANT61 in triple-negative breast cancer cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 683-693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12282-017-0757-0	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 Naoki Kanomata, Shiro Matsuura, Junichi Kurebayashi, Taisuke Mori, Junya Nakamura, Jo Kitawaki, Takuya Moriya	4. 巻 12
2. 論文標題 Preparation of a novel antiserum to aromatase with high affinity and specificity: its clinicopathological significance on breast cancer tissue.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0177439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0177439	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 Yusuke Ohta, Yoshikazu Koike, Wataru Saitoh, Tetsumasa Yamashita, Katsuhiko Tanaka, Naoki Kanomata, Takuya Moriya, Junichi Kurebayashi	4. 巻 43
2. 論文標題 Anti-cancer stem cell activity of the Src inhibitor dasatinib in thyroid cancer cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Kawasaki Medical Journal	6. 最初と最後の頁 63-78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 0.11482/KMJ-E43(2)63	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 Emi Kishino, Ryohei Ogata, Wataru Saitoh, Yoshikazu Koike, Yusuke Ohta, Naoki Kanomata, Junichi Kurebayashi	4. 巻 27
2. 論文標題 Anti-cell growth and anti-cancer stem cell activity of the CDK4/6 inhibitor palbociclib in breast cancer cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 415-425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12282-019-01035-5	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 -

1. 著者名 Naoki Kanomata, Rin Yamaguchi, Junichi Kurebayashi, Takuya Moriya	4. 巻 53
2. 論文標題 Multiplex PCR analysis of apocrine lesions shows frequent PI3K-AKT pathway mutations in both benign and malignant apocrine breast tumors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Molecular Morphology	6. 最初と最後の頁 15-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00795-019-00226-5	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 -

1. 著者名 紅林淳一, 岸野瑛美, 緒方良平, 齋藤互, 小池良和, 太田裕介, 鹿股直樹, 森谷卓也	4. 巻 27
2. 論文標題 CDK4/6阻害薬の抗腫瘍効果の分子メカニズム	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 乳癌基礎研究	6. 最初と最後の頁 59-62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 岸野瑛美, 紅林淳一, 緒方良平, 齋藤互, 小池良和, 太田裕介, 鹿股直樹, 森谷卓也	4. 巻 27
2. 論文標題 内分泌療法耐性乳癌細胞の樹立と耐性メカニズムの解明	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 乳癌基礎研究	6. 最初と最後の頁 33-42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 齋藤互, 福岡佑菜, 三上剛司, 岸野瑛美, 緒方良平, 小池良和, 野村長久, 山本裕, 田中克浩, 紅林淳一	4. 巻 45
2. 論文標題 当院における進行・再発乳癌に対するペバシズマブ・パクリタキセル併用療法の有用性の検討.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 川崎医学会誌	6. 最初と最後の頁 139 - 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11482/KMJ-J201945139	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 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 J. Kurebayashi, E. Kishino, R. Ogata, W. Saitoh, Y. Koike, Y. Ohta, N. Kanomata, T. Moriya
2. 発表標題 Effects of long-term hypoxia and/or endocrine manipulation on endocrine sensitivity in MCF-7 cells.
3. 学会等名 The 16th St. Gallen International Breast Cancer Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 E. Kishino, R. Ogata, W. Saitoh, Y. Koike, Y. Ohta, N. Kanomata, T. Moriya, J. Kurebayashi
2. 発表標題 Anti-cancer stem cell activity of the CDK4/6 inhibitor palbociclib in breast cancer cells.
3. 学会等名 The 16th St. Gallen International Breast Cancer Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 紅林淳一、鹿股直樹、小池良和、太田裕介、齋藤互、岸野瑛美、森谷卓也
2. 発表標題 乳癌におけるヘッジホッグシグナル伝達因子発現の臨床病理学的意義。
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 紅林淳一、岸野瑛美、小池良和、太田裕介、齋藤 互、緒方良平、山下哲正、鹿股直樹
2. 発表標題 エストロゲン枯渇、抗エストロゲン薬曝露、低酸素環境による内分泌療法耐性乳癌細胞の樹立と特徴分析。
3. 学会等名 第19回ホルモンと癌研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 紅林淳一、岸野瑛美、小池良和、太田裕介、齋藤 互、緒方良平、山下哲正、鹿股直樹
2. 発表標題 内分泌療法耐性乳癌細胞の樹立と耐性メカニズムの解明。
3. 学会等名 第27回乳癌基礎研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岸野瑛美、紅林淳一、小池良和、太田裕介、齋藤 互、緒方良平、山下哲正、鹿股直樹
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬パルボシクリブの抗腫瘍効果と癌幹細胞制御作用。
3. 学会等名 第27回乳癌基礎研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 紅林淳一
2. 発表標題 乳癌の基礎研究は今後の乳癌診療に貢献できるか？
3. 学会等名 第27回乳癌基礎研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 J. Kurebayashi
2. 発表標題 Precision medicine in the management of breast cancer patients.
3. 学会等名 ASEAN-JAPAN Genome Medicine Research Promotion Conference（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 紅林淳一、岸野瑛美、小池良和、太田裕介、齋藤 互、山下哲正、鹿股直樹、森谷卓也
2. 発表標題 エストロゲン受容体陽性乳癌細胞における癌幹細胞形質の制御機構．
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 紅林淳一、小池良和、太田裕介、山下哲正、齋藤互、岸野瑛美、鹿股直樹、森谷卓也
2. 発表標題 Hedgehogシグナル伝達経路を介した乳癌幹細胞制御機構．
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 紅林淳一、小池良和、鹿股直樹、安達雄亮、仙波太郎
2. 発表標題 エリブリンの乳癌ヌードマウス移植モデルにおける抗腫瘍効果と腫瘍内血流促進作用
3. 学会等名 第55回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 紅林淳一
2. 発表標題 乳癌のトランスレーショナル研究：培養細胞を用いた挑戦．
3. 学会等名 第25回日本乳癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 紅林淳一、緒方良平、岸野瑛美、小池良和、森谷卓也
2. 発表標題 エストロゲン感受性乳癌細胞におけるCDK4/6阻害薬による癌幹細胞制御効果とその作用機構．
3. 学会等名 第20回ホルモンと癌研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 紅林淳一、岸野瑛美、緒方良平、齋藤互、小池良和、太田裕介、鹿股直樹、森谷卓也
2. 発表標題 乳癌の内分泌療法耐性のメカニズム：癌幹細胞の制御機構を中心に．
3. 学会等名 第27回日本乳癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 緒方良平、紅林淳一、岸野瑛美、齋藤互
2. 発表標題 CDK4/6阻害薬耐性乳癌細胞におけるエリプリンの効果.
3. 学会等名 第28回乳癌基礎研究会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 園尾 博司、福田 護、池田 正、佐伯 俊昭、鹿間 直人、紅林 淳一	4. 発行年 2017年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 192
3. 書名 これからの乳癌診療 2017-2018	

〔産業財産権〕

〔その他〕

川崎医科大学 教員情報 <a href="https://kweb-res.kawasaki-m.ac.jp/kwmhp/KgApp?section=13&amp;kyoInId=ymkioooggo">https://kweb-res.kawasaki-m.ac.jp/kwmhp/KgApp?section=13&amp;kyoInId=ymkioooggo</a>
--

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	森谷 卓也  (MORIYA Takuya)  (00230160)	川崎医科大学・医学部・教授   (35303)	

## 6. 研究組織（つづき）

	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	鹿股 直樹  (KANOMATA Naoki)  (60263373)	川崎医科大学・医学部・准教授     (35303)	