

令和 3 年 5 月 7 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08788

研究課題名(和文) RBPJを標的とするHh/Notch両シグナル阻害による肺NET治療法開発

研究課題名(英文) Development of new therapeutical strategy for lung NET by inhibiting Hh/Notch signaling targeting RBPJ

研究代表者

森崎 隆 (MORISAKI, Takashi)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：90291517

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：小細胞肺癌細胞株において、転写因子Recombination Signal Binding Protein for Immunoglobulin-kappa-J Region (RBPJ)を抑制すると、増殖、遊走、浸潤が有意に低下した。浸潤低下の機序として、metalloproteinase(MMP)9およびMMP2発現低下の関与が示唆された。また、RBPJ抑制は、抗癌剤感受性低下に關与した。RBPJからのシグナルはHedgehogシグナル、NOTCHシグナルを介していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺NETは有効な治療法が少なく、非常に治療に難渋する病態である。RBPJ抑制が肺NETの増殖、浸潤、遊走低下につながることを見出した本研究は、肺NETの新規治療法開発に大きく貢献する。またNOTCHシグナルの活性化因子として知られるRBPJが、同じく形態形成シグナルであるHedgehogシグナルの活性化因子であることが肺NETにおいても示唆され、この結果は形態形成シグナルを標的とする包括的癌治療開発にも道を開く可能性がある。

研究成果の概要(英文)：When a transcriptional factor, Recombination Signal Binding Protein for Immunoglobulin-kappa-J Region (RBPJ) was inhibited, proliferation, migration and invasion of small cell lung cancer were suppressed. Metalloproteinase (MMP)-9 and MMP-2 were suggested to contribute to this mechanism. In addition, suppression of RBPJ expression was involved with the decrease of chemosensitivity. Signaling pathway from RBPJ passed through Hedgehog signaling and NOTCH signaling.

研究分野：分子生物学

キーワード：RBPJ Hedgehogシグナル Notchシグナル 肺NET 新規治療法開発 増殖能 浸潤能 腫瘍形成能

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺神経内分泌腫瘍(肺 NET: 小細胞肺癌および大細胞肺癌の一部)は、発育が急速であり、多くの症例が発見時に既に手術不能状態にあり、また他の肺癌に比べ、標準的治療法が未だ確立されていない(Asamura H et al, J Clin Oncol, 2006)。従って、肺癌の予後改善のために、悪性度の高い肺 NET の新規治療法開発は喫緊の課題である。

2003年に各種固形癌における Hh シグナル系の再活性化が報告(Pasca di Maglino M et al, Nat Rev Cancer, 2003)されて以来、Hh シグナルを構成する蛋白の機能阻害剤を中心に Hh シグナル阻害剤が開発されてきた。現在、その中で、Smoothed(SMO)阻害剤が中心となって開発されている。しかし、固形癌に対する Hh 阻害剤の臨床治験では一定の有効性が認められる報告もあるが、肺 NET に対しては未だ期待されるほどの効果は得られていない(Personal communication)。今後様々な角度から Hh 阻害剤の開発研究を実施していく必要がある。Notch シグナルも Hh シグナルと同様に形態形成シグナル系の 1 つであり、各種固形癌で再活性化が報告され、Notch シグナル阻害剤の開発研究が行われている。Notch シグナル阻害剤である γ -secretase inhibitor を用いた臨床治験は、小児および成人の再発または治療抵抗性 T-ALL を対象として Dana-Farber Cancer Institute で開始され、良好な忍容性を示している(Krop I et al, J Clin Oncol, 2012)。

転写因子 Recombination Signal Binding Protein for Immunoglobulin-kappa-J Region (RBPJ) は Notch シグナルの活性化因子として最近報告され(Tanigaku K et al, Nat Immunol, 2002)、主に形態形成学の領域で研究されており、癌に対する治療標的としての報告ははまだ少ない。さらに RBPJ が Hh シグナルの活性化に関与するという報告は最近の我々の報告(Onishi H et al, Cancer Lett, 2016)が初である。Hh シグナル/Notch シグナルは多くの癌腫で再活性化が報告されており、癌腫にそのいずれかのシグナルが活性化していれば RBPJ が治療標的となる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究の主目的は、「転写因子 RBPJ を標的とした Hh/Notch 両シグナル阻害による新規肺 NET 治療法を開発する」ことである。

3. 研究の方法

1、治療標的としての特異性・安全性の確認と臨床的意義の解析: 肺正常組織および肺 NET 組織における RBPJ、Hh および Notch 経路標的遺伝子の発現プロファイル作成
RBPJ および Hh/Notch シグナル系の治療標的としての特異性と安全性を確認するために、手術時摘出組織(正常組織および肺 NET 組織: 各 100 例)における RBPJ、Hh 経路標的遺伝子(Gli1、cyclin D、Snail)および Notch 経路標的遺伝子(Hes1、Hey1)発現を免疫組織染色、マイクロディスプレイ法を利用した RT-PCR 法、western blot 法および In situ hybridization 法で詳細に解析し、各種組織における RBPJ、Hh 経路標的遺伝子(Gli1、cyclin D、Snail)および Notch 経路標的遺伝子(Hes1、Hey1)発現プロファイルを作成し検証する。RBPJ 発現では発現様式(細胞質型、核型)分類の可能性も検討する。また、RBPJ および各遺伝子発現と再発率、予後や病理学的因子との相関といった臨床的意義を解析し、診断・治療に応用する。

2、細胞レベルでの治療標的機能の同定

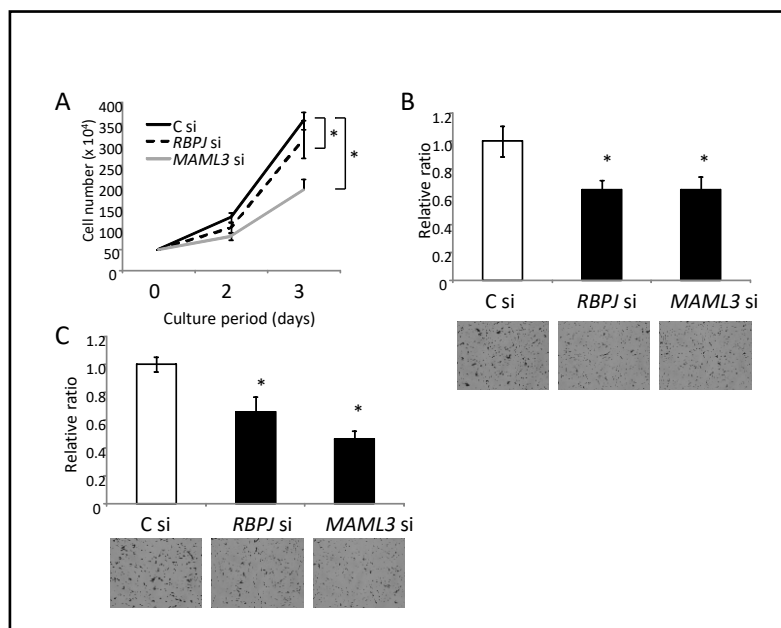
小細胞癌細胞株(SBC-3、SBC-5)および肺大細胞神経内分泌細胞癌細胞株(NCI-H460、NCI-H810)を用い、RBPJ の発現の有無を確認する。次に、RBPJ 強発現肺 NET 細胞株を標的として RBPJ を阻害(siRNA および shRNA)し、RBPJ 弱発現肺 NET 細胞株を標的として RBPJ を導入(RBPJ 発現プラスミド導入)して、Hh シグナル標的遺伝子発現および Notch シグナル標的遺伝子発現の変化を western blot 法、RT-PCR 法で解析する。さらに、増殖(FACS、MTT 法、コロニー形成)、浸潤(マトリゲル浸潤試験)、薬剤感受性(FACS、コロニー形成)に及ぼす影響を解析し、治療標的となり得る機能を同定する。

3、免疫不全マウスを用いた治療法の検証: 細胞移植系

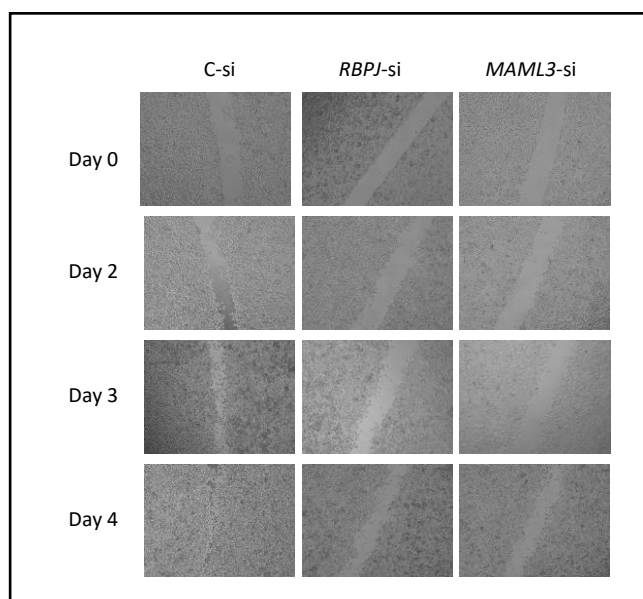
免疫不全マウス移植系を用いて、RBPJ 発現抑制(siRNA、shRNA)による増殖抑制実験を実施する。また、前年度見出した RBPJ 発現経路の阻害剤を用いて、治療効果(増殖抑制、腫瘍形成能抑制、浸潤抑制、転移抑制、生存期間)を検討し、臨床応用への可能性を検証する。さらに、形成された腫瘍を TUNEL 染色法、Ki67、VEGF で染色し、Hh シグナルおよび Notch シグナルと関連するアポトーシス細胞の割合、増殖期の細胞の割合、血管新生の程度を解析ソフトを用いて数値化し、治療群と非治療群間で統計学的手法を用いて比較解析する。

4. 研究成果

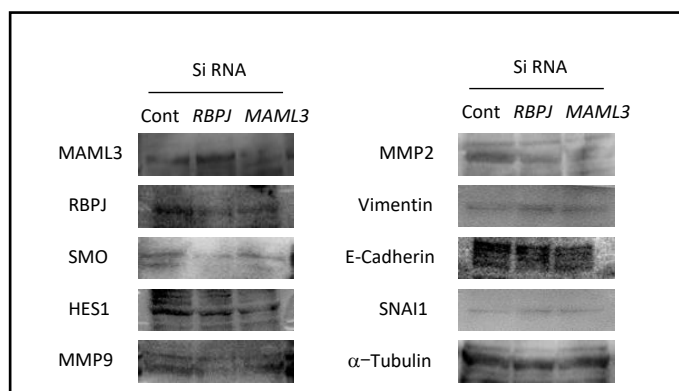
(1) 小細胞肺癌細胞株 SBC-5 に RBPJ siRNA を導入して RBPJ を抑制して、SBC-5 の増殖(A)、遊走(B)、浸潤(C)につき評価した。増殖、遊走、浸潤共に、RBPJ 抑制により有意に低下した。



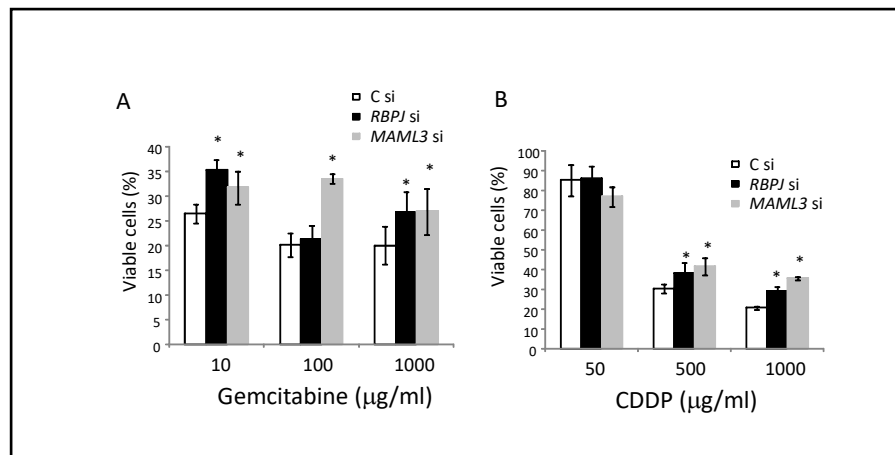
(2) 小細胞肺癌細胞株 SBC-5 に RBPJ siRNA を導入して RBPJ を抑制して、スクラッチアッセイを行い、遊走、増殖能の再確認を行った。増殖、遊走は、RBPJ 抑制により低下していることが確認された。



(3) RBPJ からのシグナル経路の探索および、RBPJ の関与する浸潤のメカニズムにつき、western blot で解析した。RBPJ 抑制により、Hedgehog signal の起動蛋白である Smoothed (SMO)、NOTCH シグナルの標的蛋白である HES1 発現が低下した。この結果より、RBPJ は Hedgehog signal、NOTCH シグナルを経由することが示唆された。また、RBPJ 抑制により、metalloproteinase (MMP) 9 および MMP2 発現が低下し、endothelial mesenchymal transition (EMT) 関連蛋白である Vimentin、E-cadherin、SNAI1 発現には変化が認められなかったことより、RBPJ の関与する浸潤は、MMP を介していることが示唆された。



(4) RBPJ を抑制して、抗癌剤感受性試験を行った。Gemcitabine、CDDP を用いた解析では、共に、RBPJ を抑制すると、抗癌剤感受性が有意に低下した。グラフは、抗癌剤添加後に、残存している癌細胞 (viable cancer cells) の割合を示している。



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 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Morisaki Takashi, Hikichi Tetsuro, Onishi Hideya, Morisaki Takafumi, Kubo Makoto, Hirano Tatsuya, Yoshimura Sachiko, Kiyotani Kazuma, Nakamura Yusuke	4. 巻 13
2. 論文標題 Intranodal Administration of Neoantigen Peptide-loaded Dendritic Cell Vaccine Elicits Epitope-specific T Cell Responses and Clinical Effects in a Patient with Chemorefractory Ovarian Cancer with Malignant Ascites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunological Investigations	6. 最初と最後の頁 1~18
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/08820139.2020.1778721	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 Ichimiya Shu, Onishi Hideya, Nagao Shinjiro, Koga Satoko, Sakihama Kukiko, Nakayama Kazunori, Fujimura Akiko, Oyama Yasuhiro, Imaizumi Akira, Oda Yoshinao, Nakamura Masafumi	4. 巻 45
2. 論文標題 GLI2 but not GLI1/GLI3 plays a central role in the induction of malignant phenotype of gallbladder cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 997~1010
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/or.2021.7947	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 Saeki Kiyoshi, Onishi Hideya, Koga Satoko, Ichimiya Shu, Nakayama Kazunori, Oyama Yasuhiro, Kawamoto Makoto, Sakihama Kukiko, Yamamoto Takeo, Matsuda Ryota, Miyasaka Yoshihiro, Nakamura Masafumi, Oda Yoshinao	4. 巻 11
2. 論文標題 FAM115C could be a novel tumor suppressor associated with prolonged survival in pancreatic cancer patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 2289~2302
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7150/jca.38399	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 Oyama Yasuhiro, Onishi Hideya, Koga Satoko, Murahashi Mutsunori, Ichimiya Shu, Nakayama Kazunori, Fujimura Akiko, Kawamoto Makoto, Imaizumi Akira, Umebayashi Masayo, Ohuchida Kenoki, Morisaki Takashi, Nakamura Masafumi	4. 巻 43
2. 論文標題 Patched 1-interacting Peptide Represses Fibrosis in Pancreatic Cancer to Augment the Effectiveness of Immunotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 121~133
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/CJI.0000000000000305	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 Yamasaki Akio, Yanai Kosuke, Onishi Hideya	4. 巻 484
2. 論文標題 Hypoxia and pancreatic ductal adenocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 9~15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2020.04.018	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 Yamasaki A, Yanai K, Onishi H	4. 巻 484
2. 論文標題 Hypoxia and pancreatic ductal adenocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Lett	6. 最初と最後の頁 9-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2020.04.018	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 Oyama Y, Onishi H, Koga S, Murahashi M, Ichimiya S, Nakayama K, Fujimura A, Kawamoto M, Imaizumi A, Umebayashi M, Ohuchida K, Morisaki T, Nakamura M.	4. 巻 43
2. 論文標題 Patched 1-interacting peptide represses fibrosis in pancreatic cancer to augment the effectiveness of immunotherapy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Immunother	6. 最初と最後の頁 121-133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CJI.0000000000000305	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 Saeki K, Onishi H, Koga S, Ichimiya S, Nakayama K, Oyama Y, Kawamoto M, Sakihama K, Yamamoto T, Matsuda R, Miyasaka Y, Nakamura M, Oda Y	4. 巻 11
2. 論文標題 FAM115C could be a novel tumor suppressor associated with prolonged survival in pancreatic cancer patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Cancer	6. 最初と最後の頁 2289-2302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/jca.38399	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 Ichimiya S, Onishi H, Nagao S, Koga S, Sakihama K, Nakayama K, Fujimura A, Oyama Y, Imaizumi A, Oda Y, Nakamura M	4. 巻 45
2. 論文標題 GLI2 but not GLI1/GLI3 plays a central role in the induction of malignant phenotype of gallbladder cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncol Rep	6. 最初と最後の頁 997-1010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2021.7947	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 Morisaki T, Hikichi T, Onishi H, Morisaki T, Kubo M, Hirano T, Yoshimura S, Kiyotani K, Nakamura Y	4. 巻 13
2. 論文標題 Intranodal administration of neoantigen peptide-loaded dendritic cell vaccine elicits epitope-specific T cell responses and clinical effects in a patient with chemorefractory ovarian cancer with malignant ascites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunol Invest	6. 最初と最後の頁 1778721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/08820139.2020.1778721	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 Nakamura S, Sadakari Y, Ohtsuka T, Okayama T, Nakashima Y, Gotoh Y, Saeki K, Mori Y, Nakata K, Miyasaka Y, Onishi H, Oda Y, Goggins M, Nakamura M	4. 巻 26(7)
2. 論文標題 Pancreatic juice exosomal microRNAs as sensitive biomarkers for detection of pancreatic ductal adenocarcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol	6. 最初と最後の頁 2104-2111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-019-07269-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 Onishi H, Yamasaki A, Nakamura K, Ichimiya S, Yanai K, Umebayashi M, Nagai S, Morisaki T	4. 巻 39(3)
2. 論文標題 Liprin-alpha4 as a new therapeutic target for SCLC as an upstream mediator of HIF1alpha	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1179-1184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.13227	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 Onishi H, Ichimiya S, Yanai K, Umebayashi M, Nakamura K, Yamasaki A, Imaizumi A, Nagai S, Murahashi M, Ogata H, Morisaki T	4. 巻 38(8)
2. 論文標題 RBPJ and MAML3: Potential therapeutic targets for small cell lung cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4543-4547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.12758.	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30件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 古賀 智子、大西 秀哉、益田 昌吾、長尾 晋次郎、那 琳、一宮 脩、藤岡 寛、中山 和典、中村 雅史
2. 発表標題 PTPN3を標的とした新規小細胞肺癌治療の開発
3. 学会等名 2020 九州外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 一宮 脩、大西秀哉、松下章次郎、古賀智子、中山和典、大山康博、川元 真、中村雅史
2. 発表標題 Non-canonical hedgehog(Hh)シグナル経路：GLI2-Hhシグナル経路を標的とした胆嚢癌の新規治療法開発
3. 学会等名 第120回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大山康博、大西秀哉、中山和典、古賀智子、一宮 脩、中村雅史
2. 発表標題 Ptch1結合ペプチドを用い免疫治療効果増強を目指した膵癌線維化抑制治療の開発
3. 学会等名 第120回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎章生、大西秀哉、梁井公輔、中村雅史
2. 発表標題 チロシン脱リン酸化酵素PTPN3を標的とした新規肝癌治療開発
3. 学会等名 第120回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古賀智子、大西秀哉、三好圭、大山康博、中山和典、一宮 脩、中村雅史
2. 発表標題 チロシン脱リン酸化酵素PTPN3を標的とした新規小細胞肺癌治療の開発
3. 学会等名 第120回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村勝也、大西秀哉、中村雅史
2. 発表標題 神経栄養因子受容体TrkBは肺癌の治療標的となり得る
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村 勝也、大西秀哉、内山明彦、中村雅史
2. 発表標題 神経栄養因子受容体TrkBは肺癌の治療標的となり得る
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村橋 睦了, 大山 康博, 大西 秀哉, 草森 浩輔, 西川 元也, 古賀 智子, 一宮 脩, 中山 和典, 藤村 晶子, 川元 真, 今泉 晃, 梅林 雅代, 大内田 研宙, 森崎 隆, 中村 雅史
2. 発表標題 Patched 1-interacting peptide represses fibrosis in pancreatic cancer to augment the effectiveness of immunotherapy
3. 学会等名 第18回日本臨床腫瘍学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎 章生, 大西 秀哉, 古賀 智子, 中山 和典, 一宮 脩, 中村 雅史
2. 発表標題 癌で発現するFAM115cの予後予測バイオマーカーとしての意義
3. 学会等名 第33回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村 勝也, 大西秀哉, 内山明彦, 中村雅史
2. 発表標題 神経栄養因子受容体TrkBは肺癌の治療標的となり得る
3. 学会等名 第33回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古賀 智子, 大西 秀哉, 益田 昌吾, 長尾 晋次郎, 一宮 脩, 藤岡 寛, 中山 和典, 中村 雅史
2. 発表標題 チロシン脱リン酸化酵素PTPN3を標的とした新規小細胞肺癌治療の開発
3. 学会等名 第33回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長尾 晋次郎、大西 秀哉、益田 昌吾、古賀 智子、一宮 脩、藤岡 寛、中山 和典、中村 雅史
2. 発表標題 低酸素環境を考慮した膵癌におけるC4orf47の生物学的意義の解析
3. 学会等名 第33回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 一宮 脩、大西 秀哉、長尾 晋次郎、益田 昌吾、那 琳、古賀 智子、藤岡 寛、中山 和典、中村 雅史
2. 発表標題 Hedgehog(Hh) シグナルの転写因子GLI2は胆嚢癌の悪性形質誘導を促進する
3. 学会等名 第33回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大西秀哉、大山康博、那 琳、益田昌吾、長尾晋次郎、古賀智子、一宮 脩、藤岡 寛、中山和典、森崎 隆
2. 発表標題 膵癌におけるTrkB/BDNFシグナルの生物学的意義解析
3. 学会等名 第24回バイオ治療研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎章生、大西秀哉、梁井公輔、森崎 隆、中村雅史
2. 発表標題 チロシン脱リン酸化酵素(PTPN3)は新規膵癌治療法の標的となりうる
3. 学会等名 第24回バイオ治療研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 一宮 脩、大西秀哉、松下章次郎、古賀智子、藤岡 寛、中山和典、大山康博、藤村晶子、中村雅史
2. 発表標題 胆嚢癌におけるHedgehog(Hh)シグナル経路：GLI2-Hhシグナル経路の生物学的意義の解析（第2報）
3. 学会等名 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古賀智子、大西秀哉、一宮 脩、藤岡 寛、中山和典、藤村晶子、大山康博、中村雅史
2. 発表標題 小細胞肺癌、胸腺癌におけるチロシン脱リン酸化酵素PTPN3の生物学的意義の網羅的解析
3. 学会等名 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎章生、一宮 脩、中山和典、大山康博、藤村晶子、大西秀哉
2. 発表標題 低酸素環境で発現亢進するLiprin-a4を標的とした難治性固形癌に対する包括的治療法開発
3. 学会等名 第32回日本バイオセラピー学会学術集会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 緒方久修、大西秀哉、谷 憲三朗
2. 発表標題 難治性膵癌を標的とした腫瘍溶解性ウイルス療法の開発
3. 学会等名 JDDW（日本消化器学会週間）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村勝也、大西秀哉、中村雅史、内山明彦
2. 発表標題 神経栄養因子受容体TrkBは肺癌の治療標的となり得る
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hideya Onishi, Akio Yamasaki, Satoko Koga, Shu Ichimiya, Kazunori Nakayama, Akiko Fujimura, Yasuhiro Oyama, Yutaka Fujioka, Masafumi Nakamura
2. 発表標題 固形癌におけるPTPN3の生物学的意義解析
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大西秀哉、佐伯 潔、山崎章生、中村雅史
2. 発表標題 FAM115cの膵癌予後予測バイオマーカーとしての意義
3. 学会等名 第74回 日本消化器外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎章生、大西秀哉、川元 真、佐伯 潔、中村雅史、
2. 発表標題 新規治療法開発のための癌低酸素環境における癌病態解析
3. 学会等名 第40回 癌免疫外科研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村勝也、大西秀哉、中村雅史
2. 発表標題 RBPJおよびMAML3の小細胞肺癌の新規治療標的分子としての可能性
3. 学会等名 第119回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 一宮 脩、大西秀哉、松下章次郎、中山和典、大山康博、藤村晶子、今泉 晃、中村雅史
2. 発表標題 胆嚢癌における非古典的Hedgehog(Hh)シグナル経路：GLI2-Hhシグナル経路を標的とした治療法開発
3. 学会等名 第119回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐伯 潔、大西秀哉、中村雅史
2. 発表標題 FAM115cは膵癌の予後良好の予測バイオマーカーとなり得る
3. 学会等名 第119回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎章生、大西秀哉、中村雅史
2. 発表標題 低酸素環境を考慮した小細胞肺癌の新規治療法開発
3. 学会等名 第119回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Onishi H, Yamasaki A, Nakamura M
2. 発表標題 RBPJ could be a new therapeutic target for refractory solid neuroendocrine type tumors
3. 学会等名 第77回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山崎章生、大西秀哉
2. 発表標題 膵癌治療法開発のための低酸素環境に焦点をおいた膵癌病態の解析
3. 学会等名 第73回 日本消化器外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大西秀哉、山崎章生、川元 真、今泉 晃、大山康博、藤村晶子、中山和典、今泉 晃
2. 発表標題 小細胞肺癌におけるRBPJおよびMAML3の生物学的意義解析
3. 学会等名 第27回 日本癌病態治療研究会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

九州大学大学院医学研究院 腫瘍制御学分野 ホームページ
<http://www.tumor.med.kyushu-u.ac.jp/>

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	大西 秀哉 (ONISHI Hideya) (30553276)	九州大学・医学研究院・准教授 (17102)	
研究分担者	今泉 晃 (IMAIZUMI Akira) (30624051)	九州大学・医学研究院・共同研究員 (17102)	
研究分担者	三好 圭 (MIYOSHI Kei) (70755272)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究分担者	永井 俊太郎 (NAGAI Shuntaro) (90755240)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	

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