

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07168

研究課題名(和文) がん化学療法誘発末梢神経障害の機序解明と新規治療法の開発

研究課題名(英文) Investigation of the mechanism of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and development of new therapeutic strategy

研究代表者

椿 正寛 (TSUBAKI, Masanobu)

近畿大学・薬学部・准教授

研究者番号：30434856

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：オキサリプラチン、パクリタキセル及びボルテゾミブ誘発末梢神経障害の発症メカニズムについて解析を行い、腰椎におけるERK経路の活性化が関与することを見出した。また、MEK/ERK経路を阻害する分子標的薬によりERK経路の抑制を介してオキサリプラチン、パクリタキセル及びボルテゾミブ誘発末梢神経障害を阻害することを明らかにした。以上の結果は、臨床におけるオキサリプラチン、パクリタキセル及びボルテゾミブ誘発末梢神経障害発症時における治療に貢献できる可能性が考えられる。なお、本研究成果は主な発表論文の項に全てまとめている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、臨床においてオキサリプラチン、パクリタキセル及びボルテゾミブ誘発末梢神経障害の予防、治療法は確立されていない。さらに、これら抗がん剤による末梢神経障害は患者のQOLを低下させるだけでなく、投与の継続も不可能となるため患者は著しく不利益をこうむる。本成果においてオキサリプラチン、パクリタキセル及びボルテゾミブ誘発性末梢神経障害にMEK/ERK経路の活性化が関与することを明らかにし、その抑制薬により完全に末梢神経障害を抑制できることを見出した。これらの結果により、オキサリプラチン、パクリタキセル及びボルテゾミブの継続投与が可能となり、患者の予後、QOLの改善に貢献できると考えている。

研究成果の概要(英文)：We investigated the mechanisms of oxaliplatin, paclitaxel, and bortezomib-induced neuropathy, and found that activation of the ERK pathway in the lumbar region is involved. We also found that molecularly targeted drugs inhibition of the MEK/ERK pathway prevented oxaliplatin-, paclitaxel-, and bortezomib-induced neuropathy via inhibition of the ERK pathway. These results may contribute to the treatment of oxaliplatin-, paclitaxel-, and bortezomib-induced neuropathy in clinical practice. The results of this study are summarized in the main publications section.

研究分野：薬物治療学

キーワード：抗がん剤誘発末梢神経障害 分子標的薬

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。

## 1. 研究開始当初の背景

がん化学療法における副作用の発現は患者の生活の質 (Quality of Life; QOL) を著しく低下させるだけではなく、がん治療の中止や変更を余儀なくさせることから、临床上大きな問題となっている。特に抗がん剤の副作用の一つである末梢神経障害はがん患者が苦痛に感じる副作用として第3位となっており、早急な改善が求められている。

抗がん剤による末梢神経障害はプラチナ系、タキサン系及びプロテアソーム阻害薬等の抗がん剤により頻発し、特にオキサリプラチン、パクリタキセルやボルテゾミブによって高頻度に発現する。オキサリプラチンによる末梢神経障害には代謝物であるオキサレートが関与することが考えられている。また脊髄後根において、transient receptor potential (TRP) ファミリーに属し低温などの刺激によって活性化する TRP melastatin 8 (TRPM8) mRNA 量の増加が関与することが示されているものの、その詳細は不明である。また、パクリタキセルでは、微小管障害による神経細胞変性が関与することが考えられており、ボルテゾミブでは末梢の軸索神経に対しての障害や脱髄などが関与することが示されている。さらに、脊髄後根神経節及び脊髄において TRP vanilloid 1 (TRPV1) や TRPV4 の発現増加が認められているものの、不明な点は多い。現在まで、これら知見をもとにオキサリプラチン、パクリタキセル及びボルテゾミブ誘発末梢神経障害に対する様々な薬剤の臨床試験が行われているが、どの薬剤も明確な有効性は認められていない。つまり、臨床の現場では抗がん剤による末梢神経障害に対して、ほとんどどの薬剤も用いられていないのが現状である。

## 2. 研究の目的

本研究ではオキサリプラチン、パクリタキセル及びボルテゾミブによる末梢神経障害メカニズムの解明及び治療法の開発を目的として、解析を行った。また、オキサリプラチン、パクリタキセル及びボルテゾミブ誘発末梢神経障害にはシグナル伝達因子の関与が重要である可能性が考えられるため、その因子を同定することは末梢神経障害を抑制する治療標的になりえる。これらのことから、シグナルの解析を行い、末梢神経障害抑制法の開発を試みた。

## 3. 研究の方法

### (1) 使用動物および使用細胞株

使用動物には 6~8 週齢の BALB/c 系雄性マウスを用いた。また、使用細胞株は BALB/c マウス由来の大腸癌細胞株である colon-26 細胞を用い、HEPES、L-グルタミン、ペニシリン・ストレプトマイシン、炭酸水素ナトリウム、10% fetal bovine serum を含む pH 7.4 の RPMI1640 培養液にて、37℃、5% CO<sub>2</sub> 条件下で培養した。

### (2) オキサリプラチンおよびシンバスタチン投与による腫瘍成長抑制

前培養した colon-26 細胞を BALB/c マウスの右背部に皮下注射した。原発巣の体積の平均が 50 mm<sup>3</sup> になるまで形成期間を設けた後、投薬と腫瘍径の測定を開始した。シンバスタチンは連日経口投与、オキサリプラチンは 0、7、14 日目に 6 mg/kg を静脈内投与、vehicle として 5% ブドウ糖液を静脈内投与および 0.1% DMSO in PBS を経口投与した。

### (3) シンバスタチン投与によるオキサリプラチン誘発性冷過敏症状の抑制効果

#### (3) - 1 Cold Plate Test

10 に設定した Cold Plate を用いてオキサリプラチンによる Cold allodynia の発現およびシンバスタチンによるその抑制効果を検討した。Cold Plate にマウスを乗せ 30 秒間測定し、その間に逃避行動をした最初の秒数を評価として用いた。なお、逃避行動が見られなかった場合は 30 秒とした。

#### (3) - 2 Von Frey Test

Von Frey Filament を用いてオキサリプラチンによる Mechanical allodynia の発現およびシンバスタチンによるその抑制効果を検討した。マウスの左右後足を Filament で各 5 回ずつ刺激し、その際に見られる逃避行動を評価した。刺激間隔は 3~5 秒とした。

### (4) ミルダメチニブ投与によるオキサリプラチン、パクリタキセル及びボルテゾミブ誘発性冷過敏症状の抑制効果

#### (4) - 1 Cold Plate Test

10 に設定した Cold Plate を用いてオキサリプラチン、パクリタキセル及びボルテゾミブによる Cold allodynia の発現およびミルダメチニブによるその抑制効果を検討した。Cold Plate にマウスを乗せ 30 秒間測定し、その間に逃避行動をした最初の秒数を評価として用いた。なお、逃避行動が見られなかった場合は 30 秒とした。

#### (4) - 2 Von Frey Test

Von Frey Filament を用いてオキサリプラチン、パクリタキセル及びボルテゾミブによる

Mechanical allodynia の発現およびミルダメチニブによるその抑制効果を検討した。マウスの左右後足を Filament で各 5 回ずつ刺激し、その際に見られる逃避行動を評価した。刺激間隔は 3~5 秒とした。

#### (5) Western Blotting

マウスを還流固定し、脊髄からサンプルを回収した。回収した組織に cell lysis buffer を添加後、ホモジナイズして細胞膜を破壊した。その後遠心分離を行い、その上清を試料とした。また、タンパク定量は BCA Protein Assay 法を用いて行った。このサンプルを 10% SDS-ポリアクリルアミドゲルにより電気泳動(SDS-PAGE)を行い、続いて Western Blotting により PVDF 膜にタンパクを転写した。タンパクを転写した PVDF 膜を TBS で洗浄後、スキムミルクを含む TBS でブロッキングした。次に目的とするタンパクに特異的な一次抗体を反応させた後、TBS で洗浄した。さらに Horseradish peroxidase 標識した二次抗体と反応させた後、再び TBS で洗浄し、Luminata Forte により化学発光させ、Cooled CCD camera system Light-capture II により撮影し解析を行った。

#### (6) 統計的解析

上記の方法により得られた結果は平均値 ± 標準偏差で示した。各群間の検定には ANOVA with Dunnett を用い、 $p < 0.05$  のとき有意差があるとした。

### 4. 研究成果

#### (1) シンバスタチンによる Cold allodynia 抑制効果

シンバスタチンおよびオキサリプラチン投与後、15 日目における冷過敏状態を測定した。オキサリプラチンによる 10 での冷過敏状態はコントロール群と比較し、低下していたがシンバスタチン併用群では冷過敏は認められなかった (図 1)。

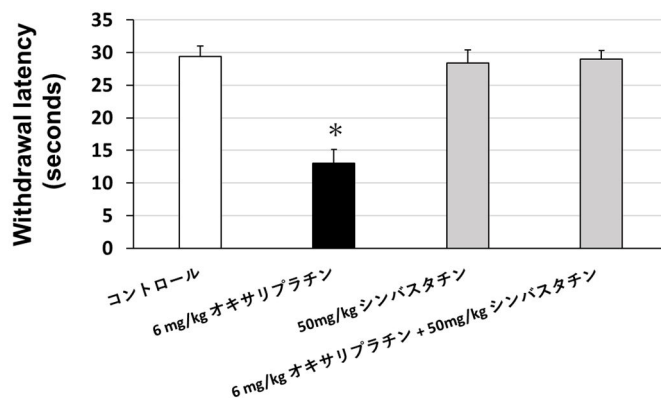


図 1. 10 におけるシンバスタチンの冷過敏抑制効果

#### (2) シンバスタチンによる Mechanical allodynia 抑制効果

シンバスタチンおよびオキサリプラチン投与後、15 日目における 0.16g von Frey filament における刺激過敏状態を測定した。オキサリプラチン投与によりコントロール群と比較して、過敏状態が認められ、シンバスタチン併用群では過敏状態は認められなかった (図 2)。

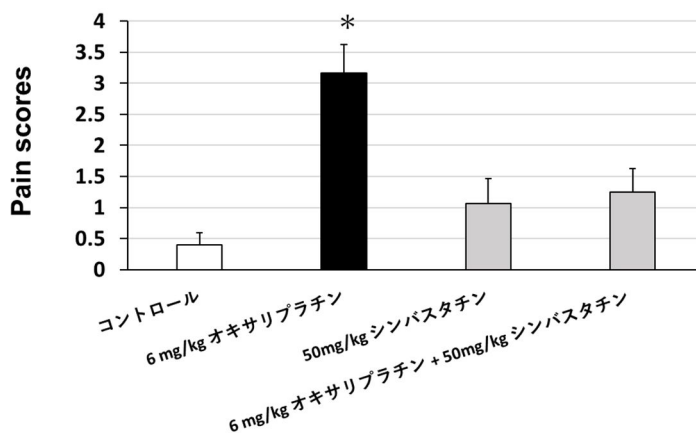


図 2. シンバスタチンの痛覚過敏抑制効果

(3) 腰椎における ERK1/2 活性抑制効果

オキサリプラチンによる末梢神経障害誘導メカニズム及びシンバスタチンによるその抑制効果のメカニズムを検討するため、測定 15 日目のマウス腰椎を採取し、western blotting にて ERK1/2 の活性動態を検討した。その結果、オキサリプラチン投与により ERK1/2 の活性化が認められ、シンバスタチン併用により ERK1/2 の抑制が認められた (図 3)。

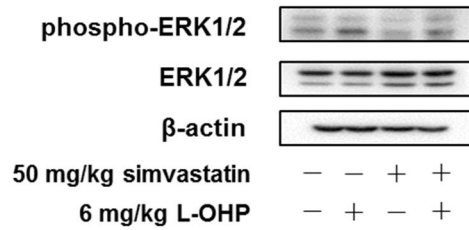


図 3 . オキサリプラチンによる ERK1/2 活性化及びシンバスタチンによる抑制効果

(4) オキサリプラチンの抗腫瘍効果に対するシンバスタチンの影響

オキサリプラチンの抗腫瘍効果に対するシンバスタチンの影響について、colon-26 細胞をマウス背部皮下に移植し、検討を行った。その結果、オキサリプラチン単独では腫瘍体積が約 20% 程度、シンバスタチン単独では約 33%程度減少し、オキサリプラチン及びシンバスタチン併用投与ではさらに腫瘍体積の減少が認められた (図 4)。

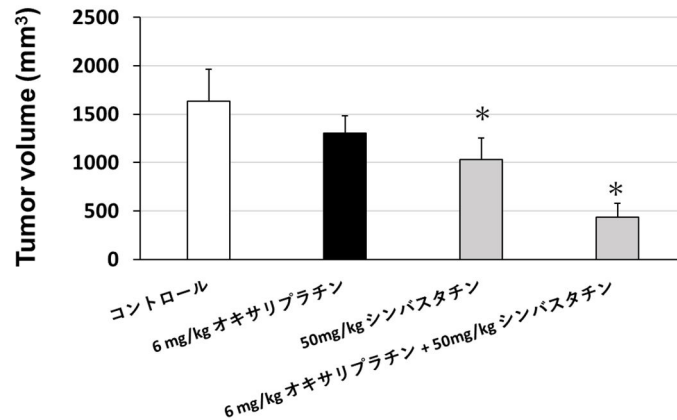


図 4 . オキサリプラチン及びシンバスタチンによる腫瘍増殖抑制効果

(5) ミルダメチニブによる Cold allodynia 抑制効果

ミルダメチニブおよびオキサリプラチン、パクリタキセルあるいはボルテゾミブ投与後、15 日目における冷過敏状態を測定した。オキサリプラチン、パクリタキセル及びボルテゾミブによる 10 での冷過敏状態はコントロール群と比較し、低下していたが各抗がん剤のミルダメチニブ併用群では冷過敏は認められなかった (図 5)。

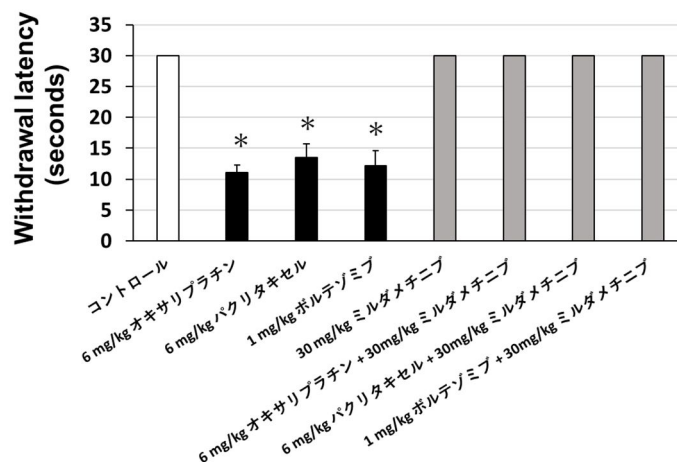


図 5 . 10 におけるミルダメチニブの冷過敏抑制効果

#### (6) ミルダメチニブによる Mechanical allodynia 抑制効果

ミルダメチニブおよびオキサリプラチン、パクリタキセルあるいはボルテゾミブ投与後、15 日目における 0.16g von Frey filament における刺激過敏状態を測定した。オキサリプラチン、パクリタキセル及びボルテゾミブ投与によりコントロール群と比較して、過敏状態が認められ、ミルダメチニブ併用群では過敏状態は認められなかった (図 6)。

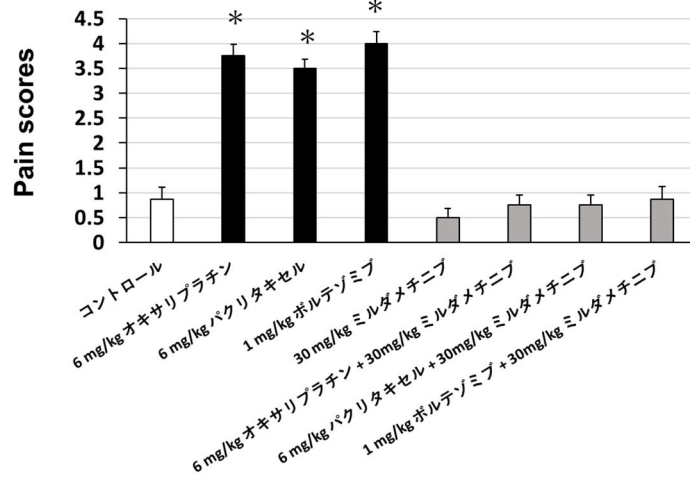


図 6 . ミルダメチニブの痛覚過敏抑制効果

#### (7) 考察及び結論

臨床の場において、様々ながん治療に汎用されるオキサリプラチン、パクリタキセル及びボルテゾミブの投与時では高確率で末梢神経障害を発症することが知られている。本研究では、脂質異常症の治療薬として汎用されているシンバスタチンを投与した際のオキサリプラチン及びパクリタキセル誘発末梢神経障害に及ぼす影響について検討するとともに MEK 阻害剤であるミルダメチニブの抗がん剤誘発末梢神経障害抑制効果について検討を行った。その結果、シンバスタチン投与により腰椎での ERK1/2 活性阻害を介したオキサリプラチン誘発末梢神経障害抑制効果が確認された。また、ミルダメチニブ投与により、オキサリプラチン、パクリタキセル及びボルテゾミブ誘発末梢神経障害を抑制できることが明らかとなった。このことから、シンバスタチン及びミルダメチニブはオキサリプラチン、パクリタキセル及びボルテゾミブ誘発末梢神経障害に対して有効な治療法となる可能性が期待できる。

オキサリプラチン、パクリタキセル及びボルテゾミブ誘発末梢神経障害においてカルシウムチャネルの発現増加が報告されており、細胞内カルシウム濃度上昇により PKC の活性化が誘導され、これにより下流の MEK/ERK 経路が活性化し、神経過敏症状が生じたことが考えられる。また、オキサリプラチン、パクリタキセル及びボルテゾミブ投与によりカルシウムイオンチャネルである TRPA1 等の発現増加を介して ERK1/2 が活性化することが報告されており、末梢神経障害発症にこの経路が関与する可能性が考えられる。また、オキサリプラチンの代謝物の一つである t-DACH(C12)も末梢神経障害に関与する可能性が考えられる。以上のことから、MEK/ERK 経路の活性化をシンバスタチン及びミルダメチニブが抑制することにより神経過敏症状を抑制できることが明らかとなった。

さらに、シンバスタチンおよびオキサリプラチンの単独投与または併用投与時において、腫瘍増殖抑制効果が確認された。シンバスタチンは低分子 G タンパクである Ras のプレニル化を抑制することで、種々の腫瘍細胞に対してアポトーシスを誘導することが示されている。さらにスタチンの服用者は大腸がんや乳がんの発症を抑制することも示されている。また、MEK 阻害剤は現在、肺がん、大腸がん、悪性黒色腫等に用いられる分子標的薬であり、MEK/ERK 経路が活性化している腫瘍細胞に対してアポトーシスを誘導することが報告されている。これらのことから、シンバスタチン等のスタチン及びミルダメチニブ等の MEK 阻害剤は抗がん剤による末梢神経障害を抑制するだけでなく、抗がん剤の抗腫瘍効果も増強することが考えられる。

以上の結果から、オキサリプラチン、パクリタキセル及びボルテゾミブによる末梢神経障害には MEK/ERK 経路が関与し、この経路を抑制するシンバスタチンあるいはミルダメチニブがその抑制薬として有用である可能性が示唆された。

なお、今回の科学研究費助成事業による研究成果は下記、発表論文の 13 報に公表済みである。

## 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 9件）

1. 著者名 Tsubaki M, Takeda T, Mastuda T, Kimura A, Yanae M, Maeda A, Hoshida T, Tanabe K, Nishida S.	4. 巻 73
2. 論文標題 Combination treatment with statins and bezafibrate induces myotoxicity via inhibition of geranylgeranyl pyrophosphate biosynthesis and Rho activation in L6 myoblasts and myotube cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Physiol Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 137-152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26402/jpp.2022.1.14.	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 Tsurushima K, Tsubaki M, Takeda T, Matsuda T, Kimura A, Takefuji H, Okada A, Sakamoto C, Ishizaka T, Nishida S.	4. 巻 23
2. 論文標題 Dimethyl Fumarate Induces Apoptosis via Inhibition of NF- B and Enhances the Effect of Paclitaxel and Adriamycin in Human TNBC Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23158681.	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 Tsubaki M, Takeda T, Matsuda T, Kimura A, Tanaka R, Nagayoshi S, Hoshida T, Tanabe K, Nishida S.	4. 巻 56
2. 論文標題 Hypoxia-inducible factor 1 inhibitor induces cell death via suppression of BCR-ABL1 and Met expression in BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor sensitive and resistant chronic myeloid leukemia cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMB Rep.	6. 最初と最後の頁 78-83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5483/BMBRep.2022-0095.	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 Tsubaki M, Takeda T, Matsuda T, Kishimoto K, Takefuji H, Taniwaki Y, Ueda M, Hoshida T, Tanabe K, Nishida S.	4. 巻 23
2. 論文標題 Statins enhances antitumor effect of oxaliplatin in KRAS-mutated colorectal cancer cells and inhibits oxaliplatin-induced neuropathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Cell Int.	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12935-023-02884-z.	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 Tsubaki M, Takeda T, Matsuda T, Kishimoto K, Tanaka R, Tsurushima K, Ishizaka T, Nishida S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Bim downregulation by activation of NF- B p65, Akt, and ERK1/2 is associated with adriamycin and dexamethasone resistance in multiple myeloma cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clin Exp Med.	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10238-022-00951-9.	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 Tsubaki M, Takeda T, Koumoto Y, Usami T, Matsuda T, Seki S, Sakai K, Nishio K, Nishida S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Activation of ERK1/2 by MOS and TPL2 leads to dasatinib resistance in chronic myeloid leukaemia cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Prolif.	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cpr.13420.	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 Morii Y, Tsubaki M, Takeda T, Otubo R, Seki S, Yamatomo Y, Imano M, Satou T, Shimomura K, Nishida S.	4. 巻 898
2. 論文標題 Perifosine enhances the potential antitumor effect of 5-fluorourasil and oxaliplatin in colon cancer cells harboring the PIK3CA mutation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur J Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 173957
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2021.173957	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 Tsubaki M, Takeda T, Matsuda T, Yamamoto Y, Higashinaka A, Yamamoto K, Tsurushima K, Ishizaka T, Nishida S.	4. 巻 144
2. 論文標題 Interleukin 19 suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis via the inhibition of NF- B and p38MAPK activation and c-Fos expression in RAW264.7 cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cytokine	6. 最初と最後の頁 155591
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cyto.2021.155591	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 Tateishi K, Tsubaki M, Takeda T, Yamatomo Y, Imano M, Satou T, Nishida S.	4. 巻 26
2. 論文標題 FTI-277 and GGTI-289 induce apoptosis via inhibition of the Ras/ERK and Ras/mTOR pathway in head and neck carcinoma HEp-2 and HSC-3 cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J BUON	6. 最初と最後の頁 606-612
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 Tsubaki M, Genno S, Takeda T, Matsuda T, Kimura N, Yamashita Y, Morii Y, Shimomura K, Nishida S.	4. 巻 9
2. 論文標題 Rhosin Suppressed Tumor Cell Metastasis through Inhibition of Rho/YAP Pathway and Expression of RHAMM and CXCR4 in Melanoma and Breast Cancer Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9010035	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 Tsubaki M, Takeda T, Matsuda T, Seki S, Tomonari Y, Koizumi S, Nagatakiya M, Katsuyama M, Yamamoto Y, Tsurushima K, Ishizaka T, Nishida S.	4. 巻 9
2. 論文標題 Activation of Serum/Glucocorticoid Regulated Kinase 1/Nuclear Factor- B Pathway Are Correlated with Low Sensitivity to Bortezomib and Ixazomib in Resistant Multiple Myeloma Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9010033	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 Kato N, Tateishi K, Tsubaki M, Takeda T, Matsumoto M, Tsurushima K, Ishizaka T, Nishida S.	4. 巻 14
2. 論文標題 Gabapentin and Duloxetine Prevent Oxaliplatin- and Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy by Inhibiting Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2 (ERK1/2) Phosphorylation in Spinal Cords of Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals (Basel).	6. 最初と最後の頁 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph14010030	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 Tsubaki M, Seki S, Takeda T, Chihara A, Arai Y, Morii Y, Imano M, Satou T, Shimomura K, Nishida S.	4. 巻 21
2. 論文標題 The HGF/Met/NF- B Pathway Regulates RANKL Expression in Osteoblasts and Bone Marrow Stromal Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 7905
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21217905	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7件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 松田 拓弥、椿 正寛、武田 朋也、島田 咲、木口 結貴、鶴島 克将、星田 唯史、西田 升三.
2. 発表標題 StatinsによるKRAS変異大腸がんでのオキサリプラチン抗腫瘍作用増強効果
3. 学会等名 第72回日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shozo Nishida, Masanobu Tsubaki, Tomoya Takeda, Takuya Matsuda, Akihiro Kimura, Honoka Takefuji.
2. 発表標題 Gabapentin and duloxetine suppresses oxaliplatin and paclitaxel induced neuropathy by inhibiting ERK1/2 activation.
3. 学会等名 The 81th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takuya Matsuda, Masanobu Tsubaki, Tomoya Takeda, Shozo Nishida.
2. 発表標題 Statins enhance the sensitivity to oxaliplatin-induced cytotoxicity in KRAS-mutated colorectal cancer.
3. 学会等名 The 5rd International Cancer Research Symposium of Training Plan for Oncology Professionals (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森井 悠介、椿 正寛、武田 朋也、松田 拓弥、山本 裕太、岸本 佳奈、西田 升三
2. 発表標題 Akt 阻害剤は PIK3CA 変異大腸癌においてオキサリプラチン及び 5-フルオロウラシルの感受性を増大させる
3. 学会等名 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shozo Nishida, Masanobu Tsubaki, Tomoya Takeda, TakuyaMatsuda, Yuuta Yamamoto, Kana Kishimoto
2. 発表標題 Akt inhibitor enhances the sensitivity to oxaliplatin and 5-fluorourasil in PIK3CA-mutated colon cancer
3. 学会等名 The 80th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuuta Yamamoto, Masanobu Tsubaki, Tomoya Takeda, Shiori Seki, Shozo Nishida.
2. 発表標題 Perifosine enhances sensitivity of oxaliplatin and 5-fluorourasil in PIK3CA-mutated colorectal cancer.
3. 学会等名 The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shuji Genno, Masanobu Tsubaki, Tomoya Takeda, Shozo Nishida.
2. 発表標題 Rhosin suppressed tumor metastasis by inhibition Rho/YAP pathway and expression of RHAMM and CXCR4.
3. 学会等名 The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2020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
研究協力者	西田 升三  (NISHIDA Shozo)  (40208187)	近畿大学・薬学部医療薬学科・教授   (34419)	
研究協力者	武田 朋也  (TAKEDA Tomoya)  (20734031)	近畿大学・薬学部医療薬学科・講師   (34419)	

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
---------	---------