

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 8月27日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591854

研究課題名（和文） 婦人科癌のプラチナ耐性獲得の機序解明とアネキシ A4 を標的とした新規癌治療法の確立

研究課題名（英文） Targeting annexin A4 to counteract chemoresistance in Gynecologic Cancer

研究代表者

榎本 隆之 (ENOMOTO TAKAYUKI)

大阪大学・大学院医学系研究科・招へい教授

研究者番号：90283754

研究成果の概要（和文）：

今回、子宮内膜癌の HEC1 細胞株において Annexin A4 の安定発現株を樹立し、Annexin A4 の強制発現により、in vitro および in vivo においてプラチナ耐性が誘導された。プラチナ耐性の機序としては、Annexin A4 はプラチナ薬剤暴露後 ATP7A とともに細胞膜に移動して共局在し、プラチナ排出を促進することでプラチナ抵抗性を惹起することを初めて示した。

研究成果の概要（英文）：

In this report, we investigated the mechanism of platinum resistance induced by Anx A4 in endometrial carcinoma cells (HEC1 cells) which had low level expression of Anx A4. In HEC1 cells, forced expression of Anx A4 resulted in chemoresistance to Cisplatin or Carboplatin in vitro and in vivo. Most importantly, after exposure to Cisplatin or Carboplatin, Anx A4 changed localization from the cytoplasm to the cellular membrane and Anx A4 and ATP7A co-localized to the cellular membrane. Our results indicate that enhanced expression of Anx A4 confers platinum resistance by promoting efflux of platinum drugs via ATP7A.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：婦人科腫瘍学

1. 研究開始当初の背景

卵巣癌は日本では毎年新たに約 8000 人が診断され、4000 人が死亡する婦人科悪性腫瘍で、近年増加傾向にある。腹腔内臓器である卵巣は悪性腫瘍化しても早期には無症状であることが多く、III 期以上の進行癌として診断されることがほとんど（70%以上）であ

る。また治療面ではこの 30 年間で手術技術の向上と奏効率のより高い（多剤）化学療法レジメンの開発等によってめざましく改善したが、手術および化学療法後 2 年以内に半数以上が再発する。

卵巣明細胞腺癌は上皮性卵巣悪性腫瘍の中でも漿液性腺癌、類内膜性腺癌等の組織型

と比較してタキソール/カルボプラチンを初めとする抗癌剤に耐性を示し、予後不良とされる組織型である。日本では全体の上皮性卵巣悪性腫瘍に占める明細胞腺癌の割合が20%以上と、欧米の数%と比べて非常に高頻度であるが、その原因は明らかには分かっていない。また、卵巣明細胞腺癌は、近年生殖年齢女性で増加傾向にある子宮内膜症の卵巣病変、すなわち卵巣チョコレート嚢胞との強い関連が示唆されており、卵巣チョコレート嚢胞が悪化した場合の組織型のほとんどは明細胞腺癌であることが分かっている。

以上のような背景から、プロテオミクス手法を用いて、抗癌剤抵抗性である卵巣明細胞腺癌細胞株と抗癌剤感受性である漿液性腺癌細胞株におけるタンパク質発現差解析をした。その結果、明細胞腺癌で有意に高発現を示した蛋白質の1つとしてAnnexin A4 (Anx A4) を同定した。複数の細胞株を用いた確認実験でも、明細胞腺癌すべてにおいてAnx A4はmRNAレベル、蛋白質レベル共に高発現を示すことが分かった。また、120余りの卵巣癌腫瘍検体を用いてAnx A4に対する免疫組織化学染色を行ったところ、細胞株だけでなく実際の腫瘍組織においてもAnx A4は明細胞腺癌で非常に高い発現を示すことが分かった(Kim et al, 2009 IJC)。

続いて、Anx A4と明細胞腺癌の抗癌剤耐性との関連、およびそのメカニズムを調べるために抗癌剤感受性株の漿液性腺癌細胞株にAnx A4を遺伝子導入、強制発現させてカルボプラチンに対する感受性が親株と比較して変化するかをMTTアッセイによって調べた結果、Anx A4発現株の方が有意にカルボプラチン耐性となっていた。さらにAnx A4が抗癌剤耐性に関与するメカニズムとして、Anx A4が細胞膜を裏打ちする形で局在することや過去の文献で、細胞内輸送やエクソサイトシス、イオンチャネルの制御等の働きがあるということから、Anx A4は薬剤の排出を変化させることで抗癌剤抵抗性に関与するという仮説を立てた。そしてAnx A4発現株と親株とでカルボプラチン処理後の細胞内プラチナ濃度を比較したところ、Anx A4発現株で有意に細胞内プラチナ濃度が低下していることが分かり、Anx A4は細胞内に取り込まれた薬剤の排出を促進することで耐性を誘引している可能性を、これまでにすでに明らかにしている。

2. 研究の目的

本研究では卵巣明細胞腺癌に高発現し、抗癌剤耐性と深く関係する蛋白質であるAnnexin A4を阻害することが抗癌剤感受性を向上させることにつながることを証明し、抗癌剤感受性改善を目指した癌治療法の開発を目的とした。

3. 研究の方法

細胞株

子宮内膜癌細胞株 HEC1, HEC1A、HEC6、HEC88nu、HEC108、HEC116、HEC251、SNGII、SNGM および卵巣癌細胞株 OVSAHO, A2780、OVISE、OVTOKOはJCRBより入手した。細胞はD-MEM、RPMI 1640 もしくはF-12培地に10%ウシ血清(FBS) (HyClone Laboratories, Logan, UT, USA)、1% penicillin-streptomycin (Nacalai Tesque, Kyoto, Japan)を添加したものをを用い、5% CO₂の37°Cインキュベーターで培養した。

Anx A4 安定発現細胞株の樹立

HEC1 Anx A4 安定発現細胞株を樹立するため、HEC1細胞株にLipofectamine 2000 (Invitrogen, Carlsbad, CA USA)を用いてAnx A4を組み込んだpcDNA3.1 plasmidをトランスフェクションし、600 μg/mlのGeneticin (Invitrogen)を用いることでセクションした。4つのHEC1 Anx A4安定発現したクローンを樹立し、A25、A43、A63とA77と名付けた。また、コントロールとして、空ベクターをトランスフェクションしたコントロールベクター (CV) を樹立した。

IC₅₀測定

HEC1, HEC1 CV, HEC1 A25, HEC1 A43, HEC1 A63, HEC1 A77の6つの細胞について、D-MEM medium+10% FBS+1% penicillin-streptomycinに懸濁し、2000 cells/wellの密度で96-well plates (Costar, Corning Inc., Corning, NY, USA)にまき、24時間培養し、様々な濃度の抗癌剤(0-500 μM Carboplatin, 0-100 μM Cisplatin)に暴露させ、72時間後に生存している細胞をWST-8 assayにより測定し細胞増殖が50%抑制される抗癌剤の濃度を決定した。

ウェスタンブロッティング

細胞はRIPA buffer (10 mM Tris-HCl, pH 7.5, 150 mM NaCl, 1% Nonidet P-40, 0.1% sodium deoxycholate, 0.1% SDS, 1x phosphatase inhibitor cocktail (Nacalai Tesque) and 1x protease inhibitor cocktail (Nacalai Tesque))に溶解し、遠心分離(13,200 rpm, 4°C, 15 min)し、遠心上清を回収した。タンパク質の濃度はbovine serum albumin (BSA)を標準物質として、DC Protein Assay kit (Bio-Rad)を用いて定量した。

抽出したタンパク質は5-20% gradient SDS-PAGE ゲル(Wako Pure Chemical Industries, Osaka, Japan)を用いて分離し、PVDF膜(Millipore, Bedford, MA, USA)に転写した。PVDF膜を1% BSA in TBS containing 0.1% Tween 20 (TBST)で1時間振とうすることでブロッキングし、goat polyclonal anti-Anx

A4 antibody (sc-1930; Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA)、あるいは chicken polyclonal anti-ATP7A antibody (ab13995; Abcam, Cambridge UK) にて1次抗体反応を室温で1時間行った。PVDF膜をTBSTで10分間、3回洗浄し、horseradish peroxidase (HRP)-conjugated donkey anti-goat IgG (Santa Cruz Biotechnology) あるいは HRP-conjugated donkey anti-rabbit IgG (Amersham Biosciences UK, Buckinghamshire, UK) あるいは HRP-conjugated goat anti-chicken IgG (Amersham Biosciences UK, Buckinghamshire, UK) で2次抗体反応を室温で1時間行った。PVDF膜をTBSTで10分間、3回洗浄し、enhanced chemiluminescence (ECL) reaction system (Perkin-Elmer Life Sciences, Boston, MA, USA) により、シグナルを検出した。ローディングコントロールとして、GAPDH antibody (Santa Cruz Biotechnology) に対する抗体を1次抗体として用いた。

細胞内プラチナ定量

HEC1、HEC1CV、HEC1 A25、HEC1 A43、HEC1 A63、HEC1 A77 細胞株をそれぞれ 6×10^6 乗 cell を 15cm dish に 2 枚ずつ散布した。翌日に、1mM の Cisplatin に 1 時間暴露した後に、dish を PBS にて 3 回洗浄し通常の medium に交換した。3 時間後に細胞を回収し、Agilent 7500ce の ICP-MS (Agilent, Santa Clara, CA) を用いて、プラチナ定量を行った。

In vivo での抗癌剤感受性アッセイ

ICR (out-bred Institute of Cancer Research strain) nu/nu mice マウス (4 週齢メス) の皮下に HEC1 CV、HEC1 A77 を 2.5×10^6 cells/匹 (PBS:マトリゲル=1:1) で移植した。移植後 7 日目にマウスを 2 群に分け、PBS あるいは 3 mg/kg の Cisplatin を週 2 回の頻度で 4 週間投与した。腫瘍体積は長径 x 短径 x 高さより計算した。薬剤投与終了 4 週後に腫瘍重量を計測した。

細胞粗膜分画の抽出

HEC1、HEC1 CV、HEC1 A63、HEC1 A77 の細胞株に対してそれぞれ、無処理、Cisplatin $10 \mu\text{M}$ 4 時間暴露群、Carboplatin 4 時間暴露群の 3 群を作成した。それぞれの条件の細胞を homogenization buffer (10 mM Tris-HCl, pH7.4, 0.25 mM MgCl₂, 250 mM Sucrose, 1 mM EDTA, 1% protease-inhibitor cocktail, 1% phosphatase-inhibitor cocktail) を用いてホモジナイズした。まず 800g で 15 分間遠心し、その上清を 40,000g にて 30 分間遠心を行った。そこで得られた遠心ペレットを CHAPS buffer (25 mM HEPES, pH 7.5, 130 mM NaCl, 2% CHAPS, 1% protease-inhibitor

cocktail, 1%phosphatase-inhibitor cocktail) にて溶解し、Western Blotting 法にて解析を行った。

細胞のビオチン標識

HEC1 CV、HEC1 A63 の細胞株に対してそれぞれ、無処理、Cisplatin $25 \mu\text{M}$ 4 時間暴露群、Carboplatin $150 \mu\text{M}$ 4 時間暴露群の 3 群を作成した。それぞれを 500 mM sulfo-NHS-SS-biotin (Pierce, Rockford, IL, USA) にて標識を行った。つづいて、UltraLink Immobilized Neutroavidin (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) と標識を行った蛋白を混合させた。ビーズを buffer A (1% Nonidet P-40 (v/v) and 0.1% SDS (w/v) in PBS), buffer B (0.1% Nonidet P-40 (v/v) and 0.5 M NaCl in PBS), buffer C (0.1 M Na₂CO₃, pH11 in PBS) にて 3 回ずつ洗浄を行ったのちに、蛋白を溶出し回収。Western Blotting 法にて解析を行った。

細胞染色

HEC1 CV、HEC1 A63 の細胞株に対してそれぞれ、無処理、Cisplatin $10 \mu\text{M}$ 4 時間暴露群、Carboplatin 4 時間暴露群の 3 群を作成した。滅菌したスライドガラス上で、37 °C で細胞を 2 晩培養。それぞれの細胞を 1ml 4% パラホルムアルデヒド溶液 (PBS, pH7.4) で 10 分間固定。PBS で 3 回洗浄の後、続いて、1ml 0.01% Triton X-100 を含む PBS に 2 分間浸した。PBS で 3 回洗浄し、1ml 0.1 M グリシン を含む PBS に 15 分間浸したのち PBS で 3 回洗浄。

ナカライ BlockingOne 1 時間インキュベートした。1次抗体として ATP7A (sc-32900; Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) or Anx A4 (sc-135831; Santa Cruz Biotechnology) を用い、1 時間暴露した。2 次抗体としては Cy3-Donkey anti-mouse IgG (715-165-151; Jackson, Philadelphia, USA) was used, and for Anx A4, a 1:100 dilution of Cy5-Donkey anti-rabbit IgG (711-176-152; Jackson) を用いた。蛍光顕微鏡を用いて観察を行った。

siRNA を用いた ATP7A のノックダウン

QUIQGEN より購入した 2 つの ATP7A siRNA を用い、ATP7A の発現をノックダウンした。Lipofectamine 2000 (Invitrogen, Carlsbad, CA USA) を用いて遺伝子導入を行った。ATP7A をノックダウンした細胞株はそれぞれ、ATP7A4 と ATP7A6 とした。

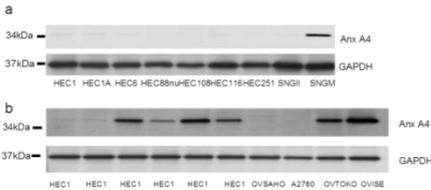
統計解析

統計解析は One-way ANOVA test と Dunnett テストにより群間の有意差検定を行った。p<0.05 を統計的に有意と判定した。

4. 研究成果

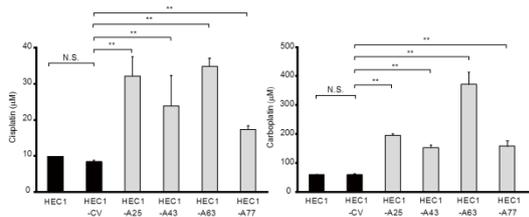
「Anx A4 安定発現細胞株の樹立」

子宮内膜癌においては9つの細胞株の内、1つの細胞株でAnx A4の発現を認めた。Anx A4を安定発現させることが抗癌剤抵抗性の増強となることを証明するため、Anx A4を安定発現させたHEC1 A 25、HEC1 A 43、HEC1 A63、A77細胞株を樹立した。Western Blotting法により、HEC1細胞、コントロールベクター処理株(HEC1 CV)と比較して、HEC1、HEC1 A25、HEC1 A43、HEC1 A63とHEC1 A77ではタンパク質レベルでAnx A4の発現が増加していることが確認された。



「Anx A4の安定発現はCisplatinとCarboplatinの感受性を低下させる」

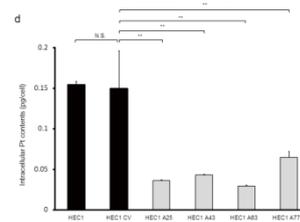
HEC1、HEC1 CV、HEC1 A25、HEC1 A43、HEC1 A63、HEC1 A77、4つの細胞株について、CisplatinとCarboplatinの感受性を解析した。HEC1 CV細胞におけるCisplatinのIC₅₀(8.4 μM)と比較して、CisplatinのIC₅₀はA63細胞とA77細胞で有意な低下を認めた(A63; 34.9 μM, p<0.01, A77; 17.3 μM, p<0.01)。同様にCarboplatinに対するIC₅₀もCV細胞の(61 μM)と比較して、A63細胞とA77細胞において有意な低下を認めた(A63; 372 μM, p<0.01, A77; 158 μM, p<0.01) (Figure 1C)。他の安定発現株であるHEC1 A25およびA43細胞株でも同様の結果がえられ、Anx A4の安定発現させることでCisplatinとCarboplatinのIC₅₀はおよそ2倍~4倍程度に上昇することが判明した。



「Anx A4の安定発現はCisplatin暴露後の細胞内プラチナ蓄積量を低下させた」

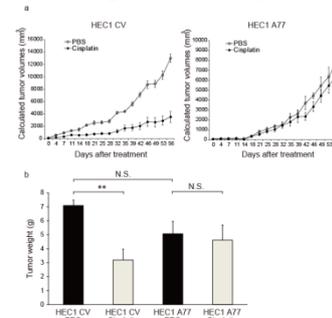
HEC1、HEC1 CV、HEC1 A25、HEC1 A43、HEC1 A63、HEC1 A77 6つの細胞株について、Cisplatin暴露後のプラチナ蓄積量を評価した。HEC1 CV細胞におけるCisplatinの蓄積量(0.113 pg/cell)と比較して、プラチナの細胞内蓄積量はA63細胞とA77細胞で有意な低下を認めた(A63; 0.03 pg/cell, p<0.01, A77; 0.065 pg/cell, p<0.01)。同様の結果は他の安定発現株であるHEC1 A25およびHEC1 A43でも認められ、Anx A4

の安定発現はプラチナ薬剤投与後の細胞内プラチナ蓄積量の低下と相関を認めた。



「Anx A4の発現を安定発現させたHEC1細胞はin vivoでもプラチナ製剤に対する感受性低下を示す」

子宮内膜腺癌において、Anx A4を安定発現させることが抗癌剤抵抗性を誘導するかどうかを明らかにするため、HRC1 CVとA77細胞株をICR nu/nuマウス皮下に移植したゼノグラフトモデルを作成した。細胞を生着させた後、CisplatinあるいはPBSを週2回、腹腔内投与を計8回行った。両者において、PBS投与群における腫瘍の増殖速度は同程度であった。HEC1 CVにおいて、平均腫瘍体積はPBS投与群で13007 (± 651) mm³であるのに対してcisplatin投与群で3554 (± 872) mm³であり、HEC1のゼノグラフトモデルにおいて、Cisplatinによる抗腫瘍効果を認めた (Figure 2A; p<0.01)。HEC1親株においてもCVと同様の結果であった。これに対し、A77ゼノグラフトモデルにおいて、平均腫瘍体積はPBS投与群で7752 (±552) mm³であるのに対してCisplatin投与群で6397 (±358) mm³であり、A77ゼノグラフトモデルにおいてin vivoではCisplatinに抗腫瘍効果は認められなかった (Figure 2 B; p=0.56)。56日目において、PBS処理群におけるCVゼノグラフトモデルにおける腫瘍重量は(7.10 ± 0.38g)であったのに対して、Cisplatin投与したゼノグラフトモデルの腫瘍重量は(3.20 ± 0.76g)であり、統計的な有意な減少を認めた。(p<0.01)。対照的に、A77 PBS投与群における56日目の腫瘍重量については、(5.07 ± 0.89g)であったのに対して、A77 Cisplatin投与群の腫瘍重量は(4.61 ± 1.08g)両群に有意差を認めなかった。(p=0.56) Anx A4の安定発現によりCisplatin抵抗性の誘導がin vivoでも認められた。

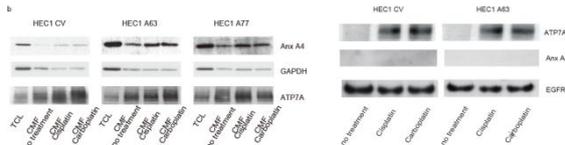


「Anx A4はシスプラチンやカルボプラチン暴露により粗膜分画へ局在を変化させる」

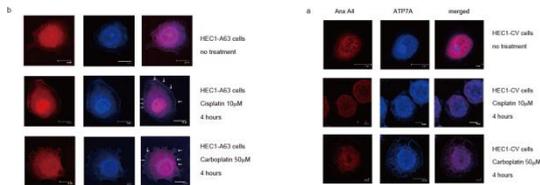
Western Blotting 法を用いて検討したところ、HEC1 A63 および A77 細胞株において、Cisplatin や Carboplatin 暴露後に、Anx A4 が粗膜分画へ局在を変化させている事がわかった。

ATP7A は Cisplatin や Carboplatin 暴露により細胞表面へと局在を変化させる

Biotin 標識を行ったのちに、アビジンビーズカラムを用いて蛋白を回収し、Western Blotting 法を用いて検討したところ、HEC1 CV および HEC1 A63 細胞株において、Cisplatin や Carboplatin 暴露後に、ATP7A が細胞膜へ局在を変化させている事がわかった。



「Anx A4 と ATP7A はプラチナ製剤投与後、細胞膜表面へ局在を変化させ共局在している」
HEC1CV と A63 細胞を用いて、プラチナ製剤投与時の変化を評価した。Cisplatin、Carboplatin、にて処理した A63 細胞では Anx A4 が細胞質から細胞膜へと局在を変化させており ATP7A も同様の変化を認めていた (Figure 5)。同様の薬剤処理を行った CV 細胞では Anx A4 の発現が弱いため、ATP7A のみが細胞膜へと移動していた。



「Anx A4 安定発現株 ATP7A のノックダウンは Cisplatin と Carboplatin の感受性をコントロールと同等まで改善させる」

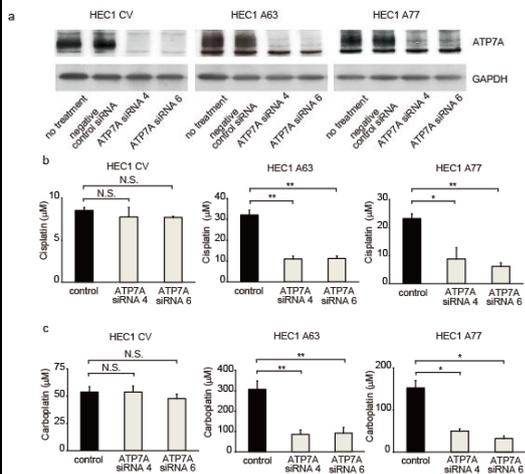
HEC1 CV、HEC1 A63、HEC1 A77、3つの細胞株において、ATP7A をノックダウンした後に、Cisplatin と Carboplatin の感受性を解析した。ATP7A のノックダウンが行えていることを、Western Blotting 法にて確認した。

HEC1 A63 および A77 細胞における ATP7A のノックダウンはコントロール Cisplatin の IC₅₀ (A63 : 32.2 μM、A77 : 23.3 μM) と比較して、Cisplatin の IC₅₀ は A63 ATP7A-4 細胞と A63 ATP7A-6 細胞、A77 ATP7A-4 細胞と A77 ATP7A-6 細胞で有意な低下を認めた (A63 ATP7A-4 ; 11.0 μM, p<0.05、A63 ATP7A-6; 11.2 μM, p<0.05) (A77 ATP7A-4 ; 8.9 μM, p<0.05、A77 ATP7A-6; 6.2 μM, p<0.05)。

同様に Carboplatin に対する IC₅₀ も HEC1 A63 および A77 細胞における ATP7A のノックダウンはコントロール Carboplatin の

IC₅₀ (A63 : 300.7 μM、A77 : 152.1 μM) と比較して、Carboplatin の IC₅₀ は A63 ATP7A-4 細胞と A63 ATP7A-6 細胞、A77 ATP7A-4 細胞と A77 ATP7A-6 細胞で有意な低下を認めた (A63 ATP7A-4 ; 85.9 μM, p<0.05、A63 ATP7A-6; 92.8 μM, p<0.05) (A77 ATP7A-4 ; 49.8 μM, p<0.05、A77 ATP7A-6; 31.9 μM, p<0.05)。

それに対して HEC1 CV 細胞株における ATP7A のノックダウンはコントロール Cisplatin の IC₅₀ (8.5 μM) と比較して、Cisplatin の IC₅₀ は CV ATP7A-4 細胞と CV ATP7A-6 細胞で有意な低下を認めなかった (CV ATP7A-4 ; 6.7 μM, p=0.22、CV ATP7A-6; 7.0 μM, p=0.52)。同様に Carboplatin に対する IC₅₀ も CV 細胞の (61 μM) と比較して、Cisplatin の IC₅₀ は CV ATP7A-4 細胞と CV ATP7A-6 細胞で有意な低下を認めなかった (CV ATP7A-4 ; 53.7 μM, p=1.00、CV ATP7A-6; 47.8 μM, p=0.29)。



まとめ

プラチナ薬剤に暴露された際、Annexin A4 は ATP7A とともに細胞膜に移動して共局在し、プラチナ排出を促進することでプラチナ抵抗性を惹起することを初めて示した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 9 件)

- ① [Yoshino K, Enomoto T, Fujita M, Ueda Y, Kimura T, Kobayashi E, Tsutsui T, Kimura T, Salvage chemotherapy for recurrent or persistent clear cell carcinoma of the ovary: a single-institution experience for a series of 20 patients, Int J Clin Oncol, 査読有, 18\(1\), 2013, 148-53, DOI:10.1007/s10147-011-0357-5.](#)
- ② [Yokoyama T, Enomoto T, Serada S, Morimoto A, Matsuzaki S, Ueda Y, Yoshino K, Fujita M, Kyo S, Iwahori K, Fujimoto M, Kimura T, Naka T, Plasma membrane proteomics identifies bone marrow stromal antigen 2 as a potential therapeutic target in endometrial cancer, Int J Canc, 査読有, 132\(2\), 2013, 472-84, DOI: 10.1002/ijc.27679.](#)
- ③ [Fujiwara K, Egawa-Takata T, Ueda Y, Kimura T, Yoshino K, Fujita M, Miyatake T, Kamiura S, Enomoto](#)

- I, Kimura T, Investigating the relative efficacies of combination chemotherapy of paclitaxel/carboplatin, with or without anthracycline, for endometrial carcinoma, Arch Gyn Ob, 査読有, 285(5), 2012, 1447-53, DOI: 10.1007/s00404-011-2154-9.
- ④ Miyoshi Y, Ueda Y, Morimoto A, Yokoyama T, Matsuzaki S, Kobayashi E, Kimura T, Yoshino K, Fujita M, Enomoto T, Kimura T, Salvage chemotherapy for ovarian carcinoma recurring during or after consolidation chemotherapy with paclitaxel, Anticanc R, 査読有, 31(12), 2011, 4613-17.
- ⑤ Murata T, Mizushima H, Ichino Chinen I, Moribe H, Yagi S, Robert M Hoffman, Kimura T, Yoshino K, Ueda Y, Enomoto T, Mekada E, HB-EGF and PDGF Mediate Reciprocal Interactions of Carcinoma Cells with Cancer-associated Fibroblasts to Support Progression of Uterine Cervical Cancers, Cancer Research, 査読有, 71(21), 2011, 6633-42, DOI:10.1158/0008-5472.CAN-11-0034.
- ⑥ Matsuo K, Enomoto T(24人中17番目), Targeting SRC in Mucinous Ovarian Carcinoma, Clin Cancer Res, 査読有, 17(16), 2011, 5367-78, DOI:10.1158/1078-0432.CCR-10-3176.
- ⑦ Egawa-Takata T, Ueda Y(22人中2番目), Fujita M(6), Yoshino K(7), Enomoto T(22), Chemotherapy for endometrial carcinoma (GOGO-EM1study):TEC(paclitaxel, epirubicin and carboplatin) is an effective remission-induction and adjuvant therapy, Cancer Chemother Pharmacol, 査読有, 68(6), 2011, 1603-10, DOI:10.1007/s00280-011-1638-4.
- ⑧ Miyake T, Ueda Y, Egawa-Takata T, Matsuzaki S, Yokoyama T, Miyoshi Y, Kimura T, Yoshino K, Fujita M, Yamasaki M, Enomoto T, Kimura T, Recurrent endometrial carcinoma:Prognosis for patients with recurrence within six to twelve months is worse relative at 12 months or later, Am J Obstet Gynecol, 査読有, 204(6), 2011, 535.e1-5, DOI: 10.1016/j.ajog.
- ⑨ Sato S, Enomoto T(9人中8番目), Questionnaire survey of the current status of radical trachelectomy in Japan, Int J Clin Oncol, 査読有, 16(2) 2011, 141-4, DOI: 10.1007/s10147-010-0146-6.

[学会発表] (計9件)

- ① 松崎慎哉、森本晶子、横山拓平、小林栄仁、木村敏啓、上田豊、吉野潔、藤田征巳、榎本隆之、木村正、仲哲治、卵巣明細胞腺癌において特異的に高発現している Annexin A4 は抗癌剤の多剤耐性因子である、第53回日本婦人科腫瘍学会学術講演会、11.23/12、岡山
- ② 松崎慎哉、森本晶子、横山拓平、小林栄仁 木村敏啓、上田豊、吉野潔、藤田征巳、榎本隆之、木村正、仲哲治、卵巣明細胞腺癌において特異的に高発現している Annexin A4 は抗癌剤の多剤耐性因子である、第53回日本婦人科腫瘍学会学術講演会、7.19/12、東京
- ③ 横山拓平、榎本隆之、世良田聡、森本晶子、松崎慎哉、小林栄仁、木村敏啓、上田豊、吉野潔、藤田征巳、仲哲治、子宮内膜癌の新規標的分子の探索、日本婦人科がん分子

標的研究会、6.22/12、日光

- ④ 松崎慎哉、森本晶子、横山拓平、小林栄仁、木村敏啓、上田豊、吉野潔、藤田征巳、榎本隆之、木村正、仲哲治、抗癌剤抵抗性である卵巣明細胞腺癌に対して Annexin A4 は治療ターゲットとなりうるか?、第64回日本産科婦人科学会学術講演会、4.14/12、神戸
- ⑤ Yokoyama T, Enomoto T, Serada S, Matsuzaki S, Kimura T, Ueda Y, Fujita M, Yoshino K, Kim A, Fujimoto M, Kimura T, Naka T, Quantitative proteomic analysis of cell-surface membrane proteins: Biomarker discovery in endometrial cancer, American Association for Cancer Research 102nd Annual Meeting, 4.6/12, U.S.A.
- ⑥ Morimoto A, Enomoto T, Serada S, Matsuzaki S, Yokoyama T, Kimura T, Ueda Y, Yoshino K, Fujita M, Fujimoto M, Kimura T, Naka T, Annexin A4 induces chemoresistance for multiple drugs in ovarian clear cell carcinoma, American Association for Cancer Research Annual Meeting 2012, 4.3/12, Chicago
- ⑦ 松崎慎哉、榎本隆之、金雅子、横山拓平、森本晶子、三好ゆかり、木村敏啓、上田豊、吉野潔、藤田征巳、木村正、子宮内膜癌における Annexin A4 の発現とプラチナ系抗癌剤耐性の機序解明、第70回日本癌学会学術総会、10.4/11、名古屋
- ⑧ 金雅子、世良田聡、榎本隆之、仲哲治、Annexin A4 は既知の薬剤トランスポーターを介して卵巣明細胞腺癌のプラチナ系薬剤耐性に関与する、第63回日本産科婦人科学会学術講演会、8.29/11、大阪
- ⑨ 松崎慎哉、榎本隆之、金雅子、横山拓平、森本晶子、三好ゆかり、木村敏啓、上田豊、吉野潔、藤田征巳、木村正、子宮内膜癌における Annexin A4 の発現とプラチナ系抗癌剤耐性の機序解明、第63回日本産科婦人科学会学術講演会、8.29/11、大阪

6. 研究組織

(1)研究代表者

榎本隆之 (ENOMOTO TAKAYUKI)
大阪大学・大学院医学系研究科・招聘教授
研究者番号：90283754

(2)研究分担者

藤田征巳 (FUJITA MASAMI)
大阪大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：60303963
吉野潔 (YOSHINO KIYOSHI)
大阪大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：90362730
上田豊 (UEDA YUTAKA)
大阪大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：10346215
木村敏啓 (KIMURA TOSHIHIRO)
大阪大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：90584524