

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：20K07145

研究課題名（和文）治療抵抗性慢性骨髄性白血病における耐性因子の同定と新規耐性克服法の開発

研究課題名（英文）Identification of resistance factors and development of novel strategy to overcome resistance in treatment-resistant chronic myeloid leukemia

研究代表者

西田 升三（NISHIDA, Shozo）

近畿大学・薬学部・教授

研究者番号：40208187

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）：ヒト慢性骨髄性白血病細胞においてBCR-ABL1阻害薬耐性細胞を樹立し、耐性獲得機序の解析を行い、バイパスシグナル伝達経路活性化が関与することを見出した。さらに、このバイパス経路を阻害する分子標的薬によりBCR-ABL1阻害薬耐性を克服することを明らかにした。以上の結果は、臨床におけるBCR-ABL1阻害薬耐性慢性骨髄性白血病出現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ある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性骨髄性白血病の治療には、BCR-ABL1阻害薬が用いられるが、約30%の患者で耐性や生じ、治療が困難となる。この耐性の原因はBCR-ABL1の点変異と点変異以外に分類され、点変異に対しては治療薬の開発が進んでいるが、点変異以外の原因については不明な点が多いことから有効な治療法が存在しない。本成果において、慢性骨髄性白血病におけるBCR-ABL1阻害薬耐性にバイパス経路活性化によるERK1/2活性化が耐性の要因であることを見出し、この阻害により耐性が克服されることを明らかにした。これらの結果により、BCR-ABL1阻害薬耐性患者の生命予後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 established BCR-ABL1 inhibitor-resistant cells in human chronic myeloid leukemia cells, analyzed the mechanism of resistance acquisition, and found that activation of the bypass signaling pathway is involved. Furthermore, we found that BCR-ABL1 inhibitor resistance can be overcome by molecularly targeted drugs that inhibit this bypass pathway. These results may contribute to the clinical treatment of BCR-ABL1 inhibitor-resistant chronic myeloid leukemia when it emerges. 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：慢性骨髄性白血病 BCR-ABL1阻害薬

1. 研究開始当初の背景

慢性骨髄性白血病は90%以上でBreakpoint cluster region-Abelson murine viral homolog 1 (BCR-ABL1) タンパクが認められ、このBCR-ABL1により恒常的に細胞内シグナル伝達が活性化し、白血病細胞が増殖することが病因となっている。近年、BCR-ABL1を標的としたBCR-ABL1チロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブ及びダサチニブなどにより、5年生存率が飛躍的に改善された。しかし30%の患者でこれらBCR-ABL1阻害薬に対して耐性獲得が生じ、臨床で大きな問題となっている。

このBCR-ABL1阻害薬耐性の原因には、BCR-ABL1の点変異があり、これにより阻害薬の結合が低下する。この耐性変異に対してボナチニブなどの第3世代チロシンキナーゼ阻害薬が開発され、耐性患者の予後は改善されつつあるが、これらの第3世代の薬剤に対しても耐性細胞が出現する事が臨床で認められており、完全な耐性克服には未だ至っていない。特に、BCR-ABL1阻害薬耐性患者のおよそ40%にはBCR-ABL1結合部位のアミノ酸点変異を認めない耐性が存在し、Multidrug resistance protein 1 (MDR1) や Breast cancer resistance protein (BCRP) などの薬剤排泄トランスポーターの過剰発現等が報告されているものの、その耐性機序の詳細は未だ不明である。すなわち、これらの点変異を認めないBCR-ABL1阻害薬耐性に対する有効な治療法が無く、患者の生命予後の観点からも、その耐性獲得機序の全解明、そして有効な治療薬の探索が臨床上の急務となっている。

2. 研究の目的

臨床での慢性骨髄性白血病の治療の障壁となっているBCR-ABL1チロシンキナーゼ阻害薬耐性において、点変異に対しては治療薬の開発により耐性克服されつつあるが、耐性患者の残り40%はこの点変異が認められず、その機序の詳細は殆ど不明で臨床及び基礎研究において取り残されたままである。本研究では、この点変異を認めないチロシンキナーゼ耐性の機序を解明し、その機序を阻害する分子標的薬を見出すことで、耐性患者の生命予後を改善する治療法を確立する事を目指し、検討を行った。

3. 研究の方法

(1) BCR-ABL1阻害薬耐性細胞の樹立

ヒト慢性骨髄性白血病細胞株であるK562細胞を使用した。この細胞は、10% fetal bovine serum (FBS)およびpenicillin G 100 U/mL、streptomycin 100 µg/mLを添加したHEPES、L-グルタミンを含むRPMI1640培地 (pH7.4)で、37℃、5% CO₂の条件下で培養した。耐性細胞を樹立するために、細胞死を誘導しない濃度から投薬を始め、K562細胞を培養した。感受性細胞と同程度の生存・増殖が確認された後、薬剤投与濃度を増加して培養した。この過程を繰り返すことにより、BCR-ABL1阻害薬耐性細胞 (K562/DR) を樹立した。

(2) 細胞死誘導の確認

K562細胞及びK562/DR細胞をプレートに播種し、培養した。その後、K562細胞及びK562/DR細胞に各種薬剤を投与した。72時間培養した後の細胞数の変化をトリパンブルー色素排除染色試験法により算定し、この測定値をcontrolに対する細胞生存率として評価した。

(3) Western Blotting

K562細胞及びK562/DR細胞を各種条件下で培養したものをタンパク質検出用サンプルとした。細胞浮遊液を回収し、洗浄後の細胞ペレットにcell lysis bufferを添加し、よく混和して細胞膜を破壊した後、遠心分離し、その上清をサンプル (細胞質分画) とした。細胞質分画回収後のペレットをcell lysis buffer without NP-40で洗浄した。洗浄後のペレットにnuclear lysis bufferを添加し、よく混和して細胞核膜を破壊した後、遠心分離し、その上清をサンプル (細胞核分画) とした。また、タンパク定量はBCA Protein Assayを用いて行った。

このサンプルを、SDS-ポリアクリルアミドゲルにて電気泳動 (SDS-PAGE) し、PVDF膜にタンパクを転写した。PVDF膜をTBSで洗浄した後、スキムミルク in TBSによりblockingを行い、目的とするタンパクに特異的な一次抗体を反応させた。次にPVDF膜をTBSで洗浄し、Horseradish peroxidaseで標識した二次抗体と反応させた。再びPVDF膜をTBSで洗浄し、試薬にて化学発光させ、cooled CCD camera system Light-Captureにより撮影し、解析を行った。

一次抗体には、phospho-ABL1、ABL1、phospho-Src、Src、phospho-c-Kit、c-Kit、phospho-Akt、Akt、phospho-ERK1/2、ERK1/2、phospho-p38MAPK、p38MAPK、phospho-JNK、JNK、phospho-STAT5、STAT5、phospho-STAT1、STAT1、phospho-STAT3、STAT3、phospho-Met、Met、phospho-TPL2、TPL2、MOSに特異的に反応するラビットポリクローナル抗体、 β -actinに特異的に反応するマウスモノクローナル抗体を用い、二次抗体には抗ラビット抗体及びおよび抗マウス抗体をそれぞれ用いた。

(4) 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、 $p < 0.05$ のとき有意差があったとした。

4. 研究成果

(1) 樹立した耐性細胞の BCR-ABL1 阻害薬耐性の確認

樹立した K562/DR 細胞が BCE-ABL1 阻害薬に対して耐性を獲得しているか確認するために、ダサチニブ投与時における細胞増殖を検討した。K562 細胞のダサチニブ投与群において 1 日間培養後の結果は、コントロールと比較して、細胞数に有意な差は認められないが、2 日間培養した以降の結果でその差が顕著なものとなった (図 1)。この結果から、K562 細胞においては、ダサチニブ投与により、細胞増殖が抑制されることが確認された。一方、K562/DR 細胞のダサチニブ投与群においては、感受性株と比較して、細胞数に差は認められず、同様に増殖することが確認された。

K562 細胞と K562/DR 細胞において、他の BCR-ABL1 阻害薬に対しても耐性を獲得しているか確認するために、K562/DR 細胞に第一世代の BCR-ABL-1 阻害薬であるイマチニブ、第三世代 BCR-ABL1 阻害薬であるポナチニブ投与時の細胞生存率を検討した。その結果、イマチニブ及びポナチニブに対しても耐性を獲得していることが認められた (図 2)。

これらの結果より樹立した K562/DR 細胞は、BCR-ABL1 阻害薬に対して耐性を獲得したことが示唆される。

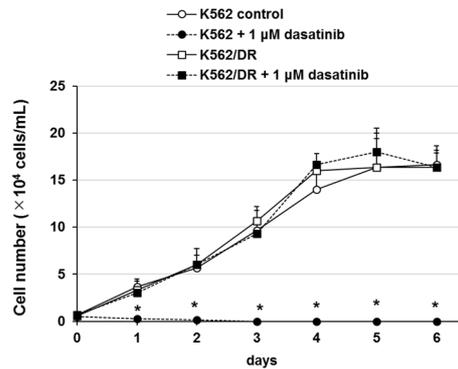


図 1. BCR-ABL1 阻害薬耐性の確認

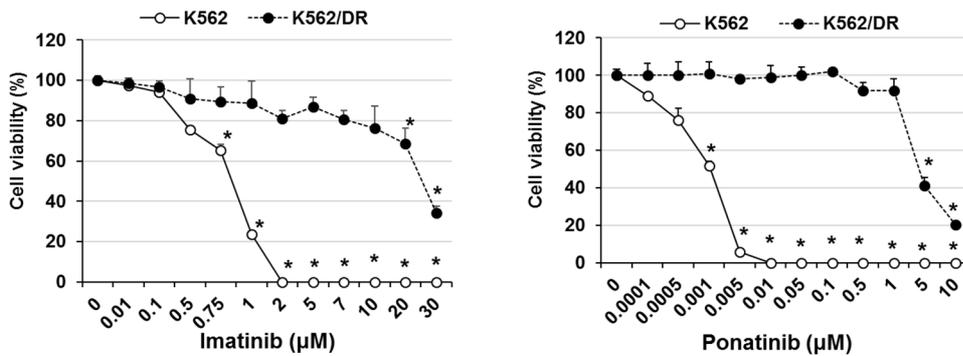


図 2. イマチニブ及びポナチニブ耐性の確認

(2) シグナル伝達因子活性動態の確認

樹立した耐性細胞における耐性獲得因子を検討するため、ダサチニブ作用点における因子の解析とその下流シグナル伝達因子の活性動態について検討を行った。その結果、BCR-ABL1、Src、c-Kit、Akt、p38MAPK、JNK、STAT5、STAT1、STAT3 には変化が認められず、ERK1/2 のみに活性化が認められた (図 3)。これらのことから、耐性には ERK1/2 の活性化が関与することが考えられる。

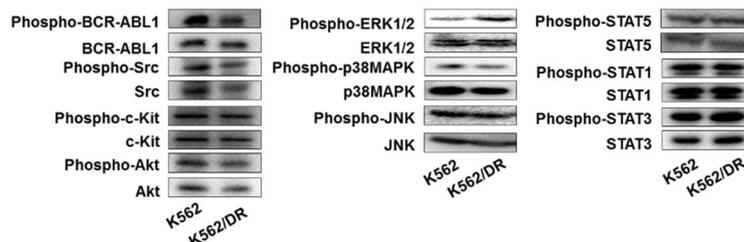


図 3. シグナル伝達因子活性化の確認

(3) array CGH における耐性獲得因子の検討

図3の結果から、耐性には何らかの因子が ERK1/2 を活性化していることが考えられる。そこで、その因子を検討するため、array CGH により解析を行った。今回は、K562 細胞では増幅が見られず、K562/DR 細胞でのみ増幅が確認された遺伝子であり、さらに、がんの増殖などに関与すると考えられる遺伝子をピックアップした (図4)。これらの因子を中心に以後の検討を行った。

Gene name	Log2 ratio
MET	0.29
MOS	0.418
TPL2	0.461

図4 . Array CGH による耐性因子の確認

(4) BCR-ABL1 阻害薬耐性細胞において遺伝子増幅が認められた因子のタンパク発現の検討

Array CGH の結果より、遺伝子発現が顕著に増加している因子についてタンパク発現を検討した。その結果、K562 細胞と比較して K562/DR 細胞では、MET のタンパク発現に変化は認められなかったが、 Phospho-TPL2、TPL2 及び MOS の発現増加が認められた (図5)。

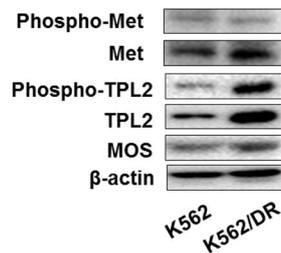


図5 . 遺伝子増幅が認められたタンパク発現の確認

(5) BCR-ABL1 阻害薬耐性細胞における発現増加因子に対する siRNA とダサチニブ併用による細胞死誘導の検討

遺伝子発現の増加が顕著である TPL2 及び MOS に対する siRNA と、K562 細胞では細胞死が誘導され K562/DR 細胞では細胞死が誘導されない濃度である 1 μM ダサチニブを併用し検討を行った。

K562/DR 細胞に TPL2 siRNA を用いて検討を行うと、TPL2 siRNA とダサチニブの併用においてダサチニブ単剤の生存率と比較し、有意な差が認められた(図6)。また、MOS siRNA とダサチニブの併用においてダサチニブ単剤の生存率と比較し、有意な差が認められた(図6)。さらに、TPL2 siRNA 及び MOS siRNA とダサチニブ併用時では生存率がほぼ0%となった (図6)。K562/DR 細胞に MEK 阻害剤であるトラメチニブを用いて同様に検討を行ったところ、ダサチニブ併用時において耐性克服が認められた (図7)。これより、BCR-ABL1 阻害薬耐性獲得において MOS 及び TPL2 による ERK1/2 の活性化が重要な役割を果たしていることが示唆された。

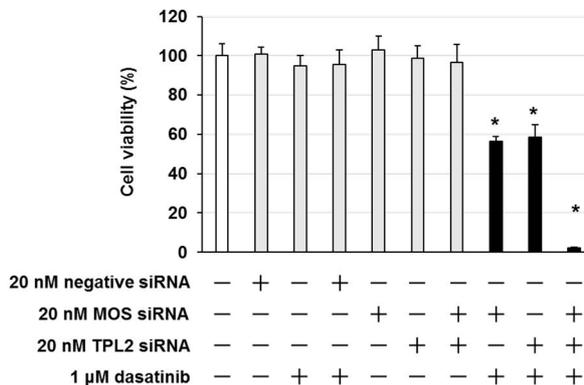


図6 . TPL2 siRNA 及び MOS siRNA 併用における BCR-ABL1 阻害薬耐性克服の確認

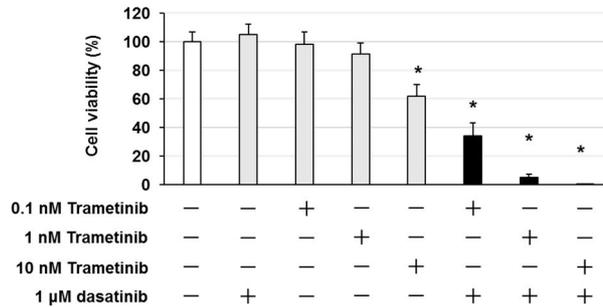


図 7. トラメチニブ併用における BCR-ABL1 阻害薬耐性克服の確認

(6) 考察及び結論

本研究において、K562 細胞ではダサチニブの投与により細胞死が誘導されたのに対して、当研究室で樹立した BCR-ABL1 阻害薬耐性細胞 (K562/DR 細胞) では、感受性細胞で細胞死が誘導された濃度では細胞生存率に変化は認められなかった。また、BCR-ABL1 阻害薬耐性細胞は第一世代 BCR-ABL1 阻害薬であるイマチニブ、第三世代 BCR-ABL1 阻害薬であるボナチニブにも耐性を示した。これらの結果より、当研究室で樹立した BCR-ABL1 阻害薬耐性細胞は、BCR-ABL1 非依存的なシグナルの活性化により、耐性を獲得している可能性が示唆された。次に、耐性獲得機序について検討を行うため、ダサチニブの作用点であるシグナル伝達因子とその下流因子の活性動態を検討したところ、BCR-ABL1、Src、c-Kit、Akt、p38MAPK、JNK、STAT5、STAT1、STAT3 には変化が認められず、ERK1/2 のみに活性化が認められた。そこで、この ERK1/2 の活性化の原因を明らかにするため、Array CGH による遺伝子解析を行った。今回は K562 細胞で増幅が認められず、K562/DR 細胞でのみ増幅が認められる遺伝子に着目した。Array CGH の結果より、K562/DR 細胞で発現が増幅している因子として、Met、TPL2 および MOS の 3 つをピックアップした。次に Array CGH の結果をもとに K562 細胞と比較して、耐性細胞で増幅が認められた Met、TPL2 および MOS に関するタンパク発現を検討した。Met については K562 細胞と K562/DR 細胞で変化は認められなかったが、Phospho-TPL2、TPL2 および MOS では、タンパク発現の増加が認められた。そこで、TPL2 および MOS に対する siRNA を用いて、siRNA とダサチニブを併用することにより耐性を克服できるか否かについて検討を行った。TPL2 siRNA 及び MOS siRNA 単剤では明らかな細胞死は認められなかったのに対して、ダサチニブとの併用により細胞生存率がほぼ 0% となった。また、MEK 阻害剤であるトラメチニブとダサチニブの併用でも耐性克服効果が認められた。これより、TPL2 及び MOS による ERK1/2 の活性化が慢性骨髄性白血病における BCR-ABL1 阻害薬耐性に関与していることが示唆された。

TPL2 及び MOS はセリン/スレオニンキナーゼの一つであり、下流の MEK/ERK 経路を活性化させることにより、細胞増殖および抗アポトーシス作用を発揮し、腫瘍形成に関与している。MOS の阻害は急性骨髄性白血病においてマルチキナーゼ阻害薬である ABT-869 の抗腫瘍効果を増強することが示されている。また、MOS の過剰発現は ERK1/2 の活性化を誘導することで膵がんの発症や増殖に関与することも報告されている。さらに MOS の発現は肺がん患者の予後と相関することも示されている。TPL2 については、過剰発現が慢性骨髄性白血病におけるイマチニブ耐性に関与すること、悪性黒色腫において BRAF 阻害薬耐性に関与することが示されている。これらのことから、TPL2 及び MOS の過剰発現が慢性骨髄性白血病における BCR-ABL1 阻害薬耐性に関与することが考えられる。

以上のことから、慢性骨髄性白血病の BCR-ABL1 阻害薬耐性細胞において、BCR-ABL1 阻害薬の投与により BCR-ABL1 タンパクからのシグナルが阻害されたとしても、TPL2 及び MOS の活性化により下流の ERK1/2 が活性化されることが示唆された。これにより、BCR-ABL1 阻害薬耐性には TPL2 及び MOS による ERK1/2 の活性化が関与しており、ダサチニブと TPL2 siRNA、MOS siRNA 及び MEK 阻害剤を併用することにより耐性を克服できる事を明らかにした。このことから、TPL2、MOS あるいは ERK1/2 をターゲットする分子標的薬が、BCR-ABL1 阻害薬に対して耐性を持つ患者に新たな治療法を提供でき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- κ 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8件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 木村 智裕、椿 正寛、武田 朋也、原田 祐希、岸本 真祐子、鶴島 克将、星田 唯史、西田 升三.
2. 発表標題 SGK1/NF-NB経路活性化が多発性骨髄腫でのプロテアソーム阻害薬耐性に寄与する.
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 Honoka Takefuji, Masanobu Tsubaki, Tomoya Takeda, Takuya Matsuda, Akihiro Kimura, Shozo Nishida.
2. 発表標題 Perifosine enhances the sensitivity to oxaliplatin and 5-fluorourasil in PIK3CA-mutated colon cancer.
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 岸本 佳奈、椿 正寛、武田 朋也、松田 拓弥、竹藤 帆花、西田 升三.
2. 発表標題 HGF/Met/NF-kappaB 経路による骨芽細胞および骨髄間質細胞における RANKL 発現の制御機構.
3. 学会等名 第26回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomoya Takeda, Masanobu Tsubaki, Shozo Nishida.
2. 発表標題 AT9283 suppresses proliferation in tyrosine kinase inhibitor sensitive and resistant chronic myeloid leukemia cells by inhibition of Aurora A and Aurora B.
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	樫 正寛 (TSUBAKI Masanobu) (30434856)	近畿大学・薬学部医療薬学科・准教授 (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
---------	---------