

## 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 24 年 3 月 31 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009 年 ~ 2011 年

課題番号：21591011

研究課題名（和文）

EGFR チロシンキナーゼ阻害剤獲得耐性の分子メカニズムに基づいた耐性克服研究

研究課題名（英文）

Molecular-based approach for overcoming acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors

研究代表者

岡本 勇 (OKAMOTO ISAMU)

近畿大学・医学部・准教授

研究者番号：10411597

研究成果の概要（和文）:

臨床上喫緊の課題である EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者における、EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKIs) に対する獲得耐性の克服を目指し、第 2 世代 EGFR-TKIs である BIBW2992 と TS を標的とする抗癌剤(S-1 あるいはペメトレキセド)との相乗効果及び、EGFR-TKI とサバイピン抑制剤の YM155 の併用が有用であることを示した前臨床データを得た。

研究成果の概要（英文）:

Most non-small cell lung cancer (NSCLC) tumors with activating mutations of the EGFR are initially responsive to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs), but they subsequently develop resistance to these drugs. The effects of the second-generation, irreversible EGFR-TKI BIBW2992 and the TS-targeting agents S-1 (or 5-fluorouracil) or pemetrexed synergistically inhibited the proliferation of NSCLC cells with the T790M mutation in vitro. BIBW2992 induced down-regulation of TS in the gefitinib-resistant NSCLC cells, implicating depletion of TS in the enhanced antitumor effect of the combination therapy. The combination of BIBW2992 and either the oral fluoropyrimidine S-1 or pemetrexed also inhibited the growth of NSCLC xenografts with the T790M mutation to an extent greater than that apparent with either agent alone. The addition of TS-targeting drugs to BIBW2992 is a promising strategy to overcome EGFR-TKI resistance in NSCLC with the T790M mutation of EGFR.

Loss of PTEN (phosphatase and tensin homolog) was recently shown to contribute to resistance to EGFR-TKIs in *EGFR* mutation-positive NSCLC through activation of the protein kinase AKT. The combination therapy with YM155 and erlotinib inhibited the growth of tumors formed by *EGFR* mutation-positive, PTEN-deficient NSCLC cells in nude mice to a greater extent than did treatment with either drug alone. These results thus indicate that persistent activation of signaling by the AKT-survivin pathway induced by PTEN loss underlies a mechanism of resistance to erlotinib-induced apoptosis in *EGFR* mutation-positive NSCLC. They further suggest that the targeting of survivin has the potential to overcome EGFR-TKI resistance in *EGFR* mutation-positive NSCLC.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010 年度	600,000	180,000	780,000
2011 年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：呼吸器内科学

科研費の分科・細目：呼吸器内科学・非閉塞性肺疾患〔癌、肺線維症、呼吸器感染症、その他〕

キーワード：非閉塞性肺疾患 肺線維症 呼吸器感染症 癌

## 1. 研究開始当初の背景

EGFR は細胞表面に発現し癌細胞の増殖、進展に関わる細胞内シグナルを司るレセプタータイプのチロシンキナーゼである。ゲフィチニブやエルロチニブは EGFR チロシンキナーゼ阻害剤として開発され非小細胞肺癌治療に導入された分子標的治療剤である。これら EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の臨床効果が、癌細胞における EGFR 遺伝子チロシンキナーゼドメインの遺伝子変異の存在と強い相関があることが注目されている。我々はこれまでに、EGFR 遺伝子変異を有する症例を対象にゲフィチニブを投与する臨床第 II 相試験を実施し、奏効率 75%と極めて高い奏効率を得られたことを報告している (British Journal of Cancer;2008,vol98 p907-914)。この結果は本邦にて実施された他の臨床研究においても高い再現性が得られている。我々はさらに、EGFR 遺伝子変異を有する症例が EGFR チロシンキナーゼ阻害剤に高い感受性を示す分子メカニズムを解明すべく EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌細胞株を用いた実験を行い、EGFR 遺伝子変異により EGFR はリガンド結合非依存的に 2 量体を形成することが可能であり、これにより変異型 EGFR はリガンド結合非依存的に恒常的に活性化されその増殖シグナルを下流へ伝達していることを見出し報告した (Cancer Research; 2007,vol67,p2046-2053)。このことは EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌の増殖や進展が EGFR シグナルに大きく依存しており、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤によりこの増殖シグナルが遮断されることで顕著な抗腫瘍効果が得られることを意味している。これらの基礎的研究、臨床研究の成果から EGFR 遺伝子変異を有する進行非小細胞肺癌患者において EGFR チロシンキナーゼ阻害剤は重要な治療手段として位置付けられている。しかしながらこれら EGFR チロシンキナーゼ阻害剤に高感受性を示す患者集団においてさえ、ほぼ全例において 1-2 年以内に EGFR チロシンキナーゼ阻害剤に対する耐性を獲得し、その治療効果が維持出来なくなることが臨床問題となっており、この獲得耐性の対する治療戦略開発が急務となっている。EGFR チロシンキナーゼ阻害剤に対する獲得耐性の分子メカニズムとして、EGFR 遺伝子の 2 次変異(エクソン 20 における T790M 変異)(N Engl J Med;2005,vol352, p786-792)の出現や MET 遺伝子増幅 (Science;2007, vol316, p1039-1043)が報告され、これらの分子異常で獲得耐性の約 7 割が説明出来るとされている。獲得耐性の分子メカニズムに応じた耐性克服の治療戦略を開発することを目的とし、我々がこれまで得てきた以下に示す知見を

もとに本研究を行う。

## 2. 研究の目的

EGFR(上皮成長因子受容体)チロシンキナーゼ阻害剤は非小細胞肺癌治療に導入された分子標的治療薬であり、その効果規定因子や獲得耐性のメカニズムについて分子レベルでの解明が進んでいる。本研究においては臨床実地において大きな問題となっている獲得耐性を克服すべく、その分子機序に応じた新治療法開発の基礎的検討を行い臨床導入を図ることを目的とする。

## 3. 研究の方法

我々は現在までに EGFR 遺伝子変異を有し EGFR チロシンキナーゼ阻害剤ゲフィチニブに対して高感受性を呈する肺癌細胞株 PC9 をゲフィチニブ濃度を低濃度から少しずつ増加させた培養条件にて長期培養することにより、獲得耐性株(PC9/ZD 細胞)を樹立することに成功している。PC9/ZD 細胞における EGFR 遺伝子変異解析の結果、この獲得耐性株においては臨床における耐性獲得の約 50%の原因として考えられている EGFR 遺伝子の 2 次変異(エクソン 20 における T790M 変異)を有していることを見出している。これらの細胞株を用いた in vitro 及びマウスを用いた in vivo の実験系により、それぞれの獲得耐性の分子メカニズムに応じた耐性克服の治療開発を試みる。

## 4. 研究成果

1)ゲフィチニブ獲得耐性株における可逆性及び不可逆性 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤と化学療法の併用療法の検討

上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKIs) は EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者に顕著な抗腫瘍効果を呈するが、ほぼ全例において耐性を獲得しその治療効果が維持出来なくなる。獲得耐性の分子メカニズムとして EGFR 遺伝子の 2 次変異(T790M 変異)の出現が報告され治療戦略開発が急務となっている。T790M 変異 EGFR にも不可逆的に結合し EGFR チロシンキナーゼ活性を抑制する第 2 世代 EGFR-TKIs である BIBW2992 は T790MEGFR-TKIs 耐性肺癌細胞株において転写因子である E2F-1 を介して TS の発現を抑制した。さらにこれらの耐性肺癌細胞を用いた実験により BIBW2992 と TS を標的とする抗癌剤(S-1 あるいはペトレキセド)との併用は相乗的に抗腫瘍効果を発揮することを見出すことが出来た。

2)PTEN 欠失を伴う EGFR 遺伝子変異陽性株のゲフィチニブに対する耐性メカニズムとサバイピンとの関連性の検討

EGFR-TKIs に対する耐性のメカニズムの 1 つとして PTEN 欠失が報告されている。PTEN 欠失を伴う EGFR 遺伝子変異細胞株ではゲフィチニブを用いて EGFR シグナルを抑制しても PI3K/AKT 経路が恒常的に活性化しているためサバイビンの発現低下が生じない。この事象はサバイビンの発現変化がゲフィチニブの感受性に関与することを示唆している。我々はサバイビンに特異的な siRNA を用い、サバイビンの発現量を低下させることで PTEN 欠失耐性株の感受性を回復させることに成功し、すでに臨床第 1 相試験が終了しているサバイビン抑制剤の YM155 と EGFR-TKIs の併用療法が、PTEN 欠失による耐性克服に有用であることを示した。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 58 件)

すべて査読有

Tanizaki J, Okamoto I, Takezawa K, Sakai K, Azuma K, Kuwata K, Yamaguchi H, Hatashita E, Nishio K, Janne PA, Nakagawa K. Combined effect of ALK and MEK inhibitor in EML4-ALK-positive non-small-cell lung cancer cells, *British Journal of Cancer* 2012; 106: 763-767

Okamoto I, Yoshioka H, Takeda K, Satouchi M, Yamamoto N, Seto T, Kasahara K, Miyazaki M, Kitamura R, Ohyama A, Hokoda N, Nakayama H, Yoshihara E, Nakagawa K. Phase I clinical study of the angiogenesis inhibitor TSU-68 combined with carboplatin and paclitaxel in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer, *Journal of Thoracic Oncology* 2012; 7: 427-433

Okamoto I, Shimizu T, Miyazaki M, Tsurutani J, Ichikawa Y, Terashima M, Takeda M, Fumita S, Ohki E, Kimura N, Hashimoto J, Nakagawa K. Feasibility study of two schedules of sunitinib in combination with pemetrexed in patients with advanced solid tumors. *Investigational New Drugs*. 2012; 30: 639-646

Okamoto K, Okamoto I, Hatashita E, Kuwata K, Yamaguchi H, Kita A, Yamanaka K, Ono M, Nakagawa K. Overcoming Erlotinib Resistance in EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Cells by Targeting

SurvivinMolecular Cancer Therapeutics 2012; 11: 204-213

Azuma K, Okamoto I, Kawahara A, Taira T, Nakashima K, Hattori S, Kinoshita T, Takeda M, Nakagawa K, Takamori S, Kuwano M, Ono M, Kage M. Association of the expression of mutant EGFR protein as determined with mutation-specific antibodies in non-small cell lung cancer with progression-free survival after gefitinib treatment. *Journal of Thoracic Oncology* 2012; 7: 122-127

Tanizaki J, Okamoto I, Fumita S, Okamoto W, Nishio K, Nakagawa K. Roles of BIM induction and survivin down-regulation in lapatinib-induced apoptosis in breast cancer cells with HER2 amplification. *Oncogene* 2011; 30: 4097-4106.

Yonesaka K, Zejnullahu K, Okamoto I, Satoh T, Cappuzzo F, Souglakos J, Ercan D, Rogers A, Roncalli M, Takeda M, Fujisaka Y, Philips J, Shimizu T, Maenishi O, Cho Y, Sun J, Destro A, Taira K, Takeda K, Okabe T, Swanson J, Itoh H, Takada M, Lifshits E, Okuno K, Engelman A J, Shivdasani A R, Nishio K, Fukuoka M, Garcia V M, Nakagawa K, and Janne A. P. Activation of ERBB2 signaling causes resistance to the EGFR-directed therapeutic antibody cetuximab. *Science Translation Medicine* 2011; 3: 99ra86

Tanizaki J, Okamoto I, Okamoto K, Takezawa K, Kuwata K, Yamaguchi H, Nakagawa K. MET Tyrosine Kinase Inhibitor Crizotinib (PF-02341066) Shows Differential Antitumor Effects in Non-small Cell Lung Cancer According to MET Alterations. *Journal of Thoracic Oncology* 2011; 10: 1624-1631

Tanizaki J, Okamoto I, Sakai K, Nakagawa K. Differential roles of trans-phosphorylated EGFR, HER2, HER3, and RET as heterodimerisation partners of MET in lung cancer with MET amplification. *British Journal of Cancer* 2011; 105: 807-813

Okamoto I, Takahashi T, Okamoto H, Nakagawa K, Watanabe K, Nakamatsu K, Nishimura Y, Fukuoka M, Yamamoto N. Single-agent gefitinib with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor. *Lung Cancer*

2011;72(1):199-204.

Takezawa K, Okamoto I, Okamoto W, Takeda M, Sakai K, Tsukioka S, Kuwata K, Yamaguchi H, Nishio K, Nakagawa K. Thymidylate synthase as a determinant of pemetrexed sensitivity in non-small cell lung cancer. *British Journal of Cancer*. 2011;104(10):1594-601.

Takezawa K, Okamoto I, Nishio K, Janne P, Nakagawa K. Role of ERK-BIM and STAT3-survivin signaling pathways in ALK inhibitor-induced apoptosis in EML4-ALK-positive lung cancer. *Clinical Cancer Research* 2011;17(8):2140-8.

Okamoto W, Okamoto I, Arai T, Yanagihara K, Nishio K, Nakagawa K. Differential roles of STAT3 depending on the mechanism of STAT3 activation in gastric cancer cells. *British Journal of Cancer* 2011;105(3):407-12.

Takeda M, Okamoto I, Hirabayashi N, Kitano M, Nakagawa K. Thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase expression levels are associated with response to S-1 plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 73(1) 103-109, 2011.

Okamoto I, Yoshioka H, Morita S, Ando M, Takeda K, Seto T, Yamamoto N, Saka H, Asami K, Hirashima T, Kudoh S, Satouchi M, Ikeda N, Iwamoto Y, Sawa T, Miyazaki M, Tamura K, Kurata K, Fukuoka M, Nakagawa K. Randomized, open-label, phase III, noninferiority trial comparing oral S-1 plus carboplatin with paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: results of a West Japan Oncology Group (LETS) study. *Journal of Clinical Oncology* 28(36):5240-5246 2010

Okamoto I, Kaneda H, Satoh T, Okamoto W, Miyazaki M, Morinaga R, Ueda S, Terashima M, Tsuya A, Sarashina A, Konishi K, Arai T, Nishio K, Kaiser R, Nakagawa K. Phase I Safety, Pharmacokinetic, and Biomarker Study of BIBF 1120, an Oral Triple Tyrosine Kinase Inhibitor in Patients with Advanced Solid Tumors. *Molecular Cancer Therapeutics* 9(10):2825-2833 2010

Okamoto I, Takeda K, Daga H, Miyazaki M, Yonesaka K, Kiyota H, Tsurutani J, Ueda S, Ichikawa Y, Takeda M, Sekiguchi R, Tominaga K, Enatsu S, Nambu Y, Nakagawa K. Does escalation study of pemetrexed in combination with carboplatin followed by pemetrexed maintenance therapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 70(2):168-173 2010

Okamoto I, Miyazaki M, Morinaga R, Kaneda H, Ueda S, Hasegawa Y, Satoh T, Kawada A, Fukuoka M, Fukino K, Tanigawa T, Nakagawa K. Phase I clinical and pharmacokinetic study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Investigational New Drugs* 28(6):844-853 2010

Okamoto I, Mitsudomi T, Nakagawa K, Fukuoka M. The emerging role of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors in first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer positive for EGFR mutations. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2(5) 301-307, 2010.

Okamoto I. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR-targeted anticancer therapy. *FEBS Journal*. 277(2) 309-15, 2010.

21 Okamoto I, Munakata M, Miyazaki M, Satoh T, Takahata T, Takamatsu Y, Muto O, Koike K, Ishitani K, Mukaiyama T, Sakata Y, Nakagawa K, Tamura K. Disturbance of the Growth Hormone-Insulin-like Growth Factor-1 Axis Associated with Poor Performance Status in Patients with Solid Tumors. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 40(3) 222-226, 2010

22 Okamoto I, Doi T, Ohtsu A, Miyazaki M, Tsuya A, Kurei K, Kobayashi K, Nakagawa K. Phase I Clinical and Pharmacokinetic Study of RAD001 (Everolimus) Administered Daily to Japanese Patients with Advanced Solid Tumors. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 40(1) 17-23, 2010

23 Okamoto K, Okamoto I, Okamoto W, Tanaka K, Takezawa K, Kuwata K, Yamaguchi H, Nishio K, Nakagawa K. Role of survivin in EGFR inhibitor-induced apoptosis in non-small cell lung

- cancers positive for EGFR mutations. Cancer Research 70(24) 10402-10410, 2010
- 24 Okamoto W, Okamoto I, Tanaka K, Hatashita E, Yamada Y, Kuwata K, Yamaguchi H, Arai T, Nishio K, Fukuoka M, Janne PA, Nakagawa K TAK-701, a humanized monoclonal antibody to HGF, reverses gefitinib resistance induced by tumor-derived HGF in non-small cell lung cancer with an EGFR mutation. Molecular Cancer Therapeutics 9(10):2785-2792 2010.
- 25 Takeda M, Okamoto I, Makimura C, Fukuoka M, Nakagawa K. Successful treatment with erlotinib after gefitinib-induced severe interstitial lung disease. Journal of Thoracic Oncology 5(7): 1103-1104 2010
- 26 Okamoto W, Okamoto I, Yoshida T, Okamoto K, Takezawa K, Hatashita E, Yamada Y, Kuwata K, Arai T, Yanagihara K, Fukuoka M, Nishio K, Nakagawa K. Identification of c-Src as a potential therapeutic target for gastric cancer and of MET activation as a cause of resistance to c-Src inhibition Molecular Cancer Therapeutics 9(5):1188-1197 2010
- 27 Tanizaki J, Okamoto I, Takezawa K, Tsukioka S, Uchida J, Kuniwa M, Fukuoka M, Nakagawa K. Synergistic antitumor effect of S-1 and HER2-targeting agents in gastric cancer with HER2 amplification. Molecular Cancer Therapeutics 9(5):1198-1207 2010
- 28 Takezawa K, Okamoto I, Tanizaki J, Kuwata K, Yamaguchi H, Fukuoka M, Nishio K, Nakagawa K. Enhanced anticancer effect of the combination of BIBW2992 and thymidylate synthase-targeted agents in non-small cell lung cancer with the T790M mutation of epidermal growth factor receptor. Molecular Cancer Therapeutics 9(6):1647-1656 2010
- 29 Takezawa K, Okamoto I, Tsukioka S, Uchida J, Kuniwa M, Fukuoka M, Nakagawa K. Identification of thymidylate synthase as a potential therapeutic target for lung cancer. British Journal of Cancer 103(3):354-361 2010
- 30 Iwasa T, Okamoto I, Takezawa K, Yamanaka K, Nakahara T, Kita A,

Koutoku H, Sasamata M, Hatashita E, Yamada Y, Kuwata K, Fukuoka M, Nakagawa K. Marked anti-tumour activity of the combination of YM155, a novel survivin suppressant, and platinum-based drugs. British Journal of Cancer 103(1):36-42 2010

他 28 件

〔学会発表〕(計 32 件)

Okamoto I, Controversies in the Treatment for Advanced Cancer Controversies in the maintenance therapy for metastatic NSCLC, 第 9 回日本臨床腫瘍学会学術集会 ASCO/JSMO Joint Symposium, 2011/7/21, パシフィコ横浜(横浜市)

岡本 勇, 化学放射線療法の新展開放射線療法における分子標的治療薬の役割と展望, 第 9 回日本臨床腫瘍学会学術集会 日本臨床腫瘍学会・日本放射線腫瘍学会合同シンポジウム, 2011/7/21, パシフィコ横浜(横浜市)

岡本 勇, 肺癌治療の Controversy 非小細胞肺癌治療における EGFR チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKIs)の諸問題, 第 9 回日本臨床腫瘍学会学術集会 ワークショップ, 2011/7/21, パシフィコ横浜(横浜市)

岡本 勇, 非小細胞肺癌治療に対する放射線化学療法における分子標的治療薬の役割と展望, 第 13 回癌治療増感研究シンポジウム, 2011/2/12, 猿沢荘(奈良市)

岡本 勇, 抗がん薬耐性と臨床薬理 最近の展開がん分子標的剤における耐性機構とその克服, 第 31 回日本臨床薬理学会総会, 2010/12/1, 国立京都国際会館(京都市)

岡本 勇, 肺癌の分子標的治療-基礎から臨床へ 分子標的治療薬の作用機序から伺える今後の展開, 第 51 回日本肺癌学会総会, 2010/11/4, 広島国際会議場(広島市)

岡本 勇, 進行非小細胞肺癌治療における分子標的治療の実地導入, 第 98 回日本呼吸器学会東海地方学会, 2010/11/13, 三重県総合文化センター(津市)

岡本 勇, 化学療法 I 非小細胞肺癌, 第 51 回日本肺癌学会総会, 2010/11/4, 広島国際会議場(広島市)

岡本 勇, 非小細胞肺癌における TS-1 の新たなエビデンス -Counterattack of 5-FU agents in NSCLC-, 第 51 回日本肺癌学会総会, 2010/11/4, 広島国際会議場(広島市)

岡本 勇, 肺癌の分子標的治療 肺がん診療における血管新生阻害剤の現状と

課題,第48回日本癌治療学会総会,2010/10/30,国立京都国際会館(京都市)

Okamoto I, EGFR-TKI therapy for EGFR-mutated non-small cell lung cancer,第48回日本癌治療学会総会,2010/10/29,国立京都国際会館(京都市)

Okamoto I, Chemo-radiation for locally advanced NSCLC Integration of EGFR-targeted agents,9th International Conference of the Asian Clinical Oncology Society (ACOS),2010/8/25-27,岐阜グランドホテル(岐阜市)

岡本 勇,局所進行非小細胞肺癌に対する放射線化学療法に対する新展開~分子標的治療薬の役割~,第92回日本肺癌学会関西支部会,2010/7/10,大阪国際会議場(大阪市)

岡本 勇,がん分子標的治療薬の耐性化メカニズム:基礎と臨床,第14回日本がん分子標的治療学会総会,2010/7/8,タワーホール船堀(東京江戸川区)

岡本 勇,進行非小細胞肺癌の化学療法における病理診断の重要性,第99回日本病理学会総会,2010/4/27,京王プラザホテル(東京都新宿区)

岡本 勇,パネルディスカッション;非小細胞肺癌の組織型と治療戦略 化学療法(分子標的治療を含む),第50回日本肺癌学会総会,2009/11/13,京王プラザホテル(東京都新宿区)

岡本 勇,シンポジウム;分子標的治療の基礎と臨床 EGFR 遺伝子検査とEGFR-TKI 治療の実践,第50回日本肺癌学会総会,2009/11/12,京王プラザホテル(東京都新宿区)

Isamu Okamoto, Molecular-based treatment strategy in EGFR-targeted therapies, The 19th HCS-The 3rd Three Universities Consortium International Symposium, 2009/11/1, 広島国際会議場(広島市)

岡本 勇, MET 遺伝子増幅を伴うゲフィチニブ獲得耐性 非小細胞肺癌における Src 阻害剤の効果, 第68回日本癌学会学術総会, 2009/10/2, パシフィコ横浜(横浜市)

Isamu Okamoto, Phase I Clinical and Biomarker Study of BIBF1120, 45th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2009/5/30, Orange County Convention Center (アメリカ フロリダ州)

他12件

## 6. 研究組織 (1) 研究代表者

岡本 勇 (OKAMOTO ISAMU)  
近畿大学・医学部・准教授  
研究者番号: 10411597

## (2) 研究分担者

中川 和彦 (NAKAGAWA KAZUHIKO)  
近畿大学・医学部・教授  
研究者番号: 40298964

西尾 和人 (NISHIO KAZUTO)  
近畿大学・医学部・教授  
研究者番号: 10208134