

がん研究所・分子標的がん医療研究開発センター 腫瘍内科・腫瘍外科研究分野

<研究スタッフ>

教 授	矢野 聖二	講 師	大坪 公士郎
講 師	安本 和生	助 教	毛利 久継
助 教	山下 要	助 教	竹内 伸司
助 教	山田 忠明	研究員	Qi Li
研究員	Wei Wang	研究員	Ivan S. Donev
大学院生	Ivan S. Donev	大学院生	坂東 英明

<研究の概要>

がん治療の最大の障壁は、転移と薬剤耐性である。当研究室では、肺癌、胸膜中皮腫、膵癌について、転移や浸潤の分子機構解明とそれに基づいた分子標的治療開発および薬剤耐性（自然耐性および獲得耐性）の克服に向けたトランスレーショナルリサーチを行っている。特にわが国の癌死亡原因第1位の肺癌において、肝細胞増殖因子(HGF)による EGFR チロシンキナーゼ阻害薬耐性の診断および治療法確立を目指し総力を挙げて研究を進めている。

また、診療部門であるがん高度先進治療センターとしては、外来および入院患者の診療に加え、石川県がん診療連携拠点病院である金沢大学附属病院のがん対策の中核として、化学療法、がん相談、がん登録、がん研修会などの推進のための活動を担っている。

<今年度の研究成果>

- 1、肝細胞増殖因子(HGF)が、受容体である MET をリン酸化し下流の PI3K/Akt 経路を活性化することにより EGFR 活性型変異を有する肺腺癌株のゲフィチニブ耐性を誘導する新たな耐性機構を見出した。さらに、肺癌症例において腫瘍内の線維芽細胞が種々の程度の HGF を発現すること、HGF を高発現する線維芽細胞は肺癌細胞の EGFR-TKI 耐性を誘導すること、マウスモデルにおいて HGF 活性を阻害する抗 HGF 抗体や NK4 がゲフィチニブ耐性を克服することを明らかにし、線維芽細胞の產生する HGF が肺癌におけるゲフィチニブ耐性の治療標的となることを示した。(矢野、Wang、Li、Donev、山田)
- 2、EGFR 遺伝子の二次的変異(T790M)によるゲフィチニブ耐性の克服薬として不可逆型 EGFR 阻害薬が開発されているが、臨床試験においては期待されたほどの効果が得られていない。その原因として HGF が不可逆型 EGFR 阻害薬の耐性を誘導することを明らかにし、さらに抗 HGF 抗体や NK4 が耐性を解除することを示した。（山田、竹内、坂東、Wang、Li、矢野）
- 3、血管新生因子発現プロファイルや同所移植モデルにおける進展様式が異なる3つの胸膜中皮腫株を用い、マルチキナーゼ阻害薬 E7080 がすべての中皮腫株に対し腫瘍進展を抑制し延命効果を示すことを明らかにした。（山田、Wang、Li、矢野）

<今後の計画>

- 1、HGF による活性型 EGFR 遺伝子変異を有する肺腺癌のゲフィチニブ耐性の機序解析をさらに推進し、HGF による耐性症例の臨床的な頻度を明らかにする。さらに、HGF による耐性の臨床的診断法および新たな耐性克服薬を開発する。
- 2、金沢大学附属病院呼吸器外科と協力し、200 例を超える肺癌手術組織を凍結保存したが、さらに症例を追加し組織バンクの構築を推進する。また、脳神経外科や整形外科と協力し、脳転移や骨転移の手術組織も集積する。
- 3、すでに確立している肺癌の脳転移および骨転移モデルを用いて分子機構解析を推進する。さらに、臨床検体における解析も実施する。
- 4、胸膜中皮腫に対する血管新生因子や新規癌抑制遺伝子を標的とした分子標的治療法確立を目指し、中皮腫細胞と宿主細胞の相互反応や新規遺伝子に着目した解析を進める。
- 5、膵癌や胃癌の腹膜播種に対する分子標的治療法の開発に向けた基礎的検討を展開する。

研究業績 (2009年1月～)

<発表論文>

原著論文

(主体となったもの)

1. Yamada T, Matsumoto K, Wang W, Li Q, Nishioka Y, Sekido Y, Sone S, Yano S. Hepatocyte growth factor reduces susceptibility to irreversible epidermal growth factor receptor inhibitor in EGFR-T790M mutant lung cancer. **Clin Cancer Res** 16:174-183, 2010.
2. Wang W, Li Q, Yamada T, Matsumoto K, Matsumoto I, Oda M, Watanabe G, Kayano Y, Nishioka Y, Sone S, Yano S. Crosstalk to stromal fibroblasts induces resistance of lung cancer to EGFR tyrosine kinase inhibitors. **Clinical Cancer Res** 15:6630-6638, 2009.
3. Yamada T, Ohtsubo K, Mouri H, Yamashita K, Yasumoto K, Izumi K, Zen Y, Watanabe H, Yano S. Combined chemotherapy with carboplatin plus irinotecan showed favorable efficacy in a patient with relapsed small cell carcinoma of the prostate complicated with meningeal carcinomatosis. **Int J Clin Oncol** 14:468-472, 2009.
4. Ohtsubo K, Watanabe H, Tsuchiyama T, Mouri H, Yamaguchi Y, Motoo Y, Okai T, Sanada J, Matsui O, Kitamura T, Fujiki R, Tokuyue K, Sawabu N. A case of advanced hepatocellular carcinoma treated effectively with irinotecan via hepatic arterial infusion followed by proton beam therapy. **J Infect Chemother** 15:316-321, 2009.
5. Ohtsubo K, Watanabe H, Yamada T, Tsuchiyama T, Mouri H, Yamashita K, Yasumoto K, Ikeda H, Nakanuma Y, Yano S. Cancer of unknown primary site in which tumor marker-oriented chemotherapy was effective and pancreatic cancer was finally confirmed at autopsy. **Intern Med** 48:1651-1656, 2009.

(共同研究)

6. Ikuta K, Yano S, Trung TV, Hanibuchi M, Goto H, Li Q, Wang W, Yamada T, Ogino H, Kakiuchi S, Uehara H, Sekido Y, Uenaka T, Nishioka Y, Sone S. E7080, a multi-tyrosine kinase inhibitor, suppresses the progression of malignant pleural

mesothelioma with different proangiogenic cytokine production profiles. **Clin Cancer Res** 15:7229-7237, 2009.

7. Yamada T, Muguruma H, Yano S, Ikuta K, Ogino H, Kakiuchi S, Hanibuchi M, Uehara H, Nishioka Y, Sone S. Intensification therapy with anti-parathyroid hormone-related protein antibody plus zoledronic acid for bone metastases of small cell lung cancer cells in SCID mice. **Mol Cancer Ther** 8:119-126, 2009.
8. Wang W, Nishioka Y, Ozaki S, Jalili A, Verma VK, Hanibuchi M, Abe S, Minakuchi K, Matsumoto T, Sone S. HM1.24 (CD317) is a novel target against lung cancer for immunotherapy using anti-HM1.24 antibody chimeric and humanized anti-HM1.24 antibodies mediate antibody-dependent cellular cytotoxicity against lung cancer cells. **Lung Cancer** 63:23-31, 2009.

総説

1. Yasumoto K, Yano S. The molecular mechanisms of gastric cancer metastasis: Role of the chemokine receptor CXCR4 and its ligand CXCL12 in peritoneal carcinomatosis. **Transworld Research Network** 2010. (in press)
2. 安本和生. 転移性胃癌の頻度. 日本医事新報社 (in press).
3. 毛利久継、矢野聖二. 分子標的薬の副作用マネジメント 倦怠感、タンパク尿. **消化器外科ナーシング** 2010:(増) 212-221, 2010.
4. 安本和生、矢野聖二 血管新生抑制剤による抗腫瘍効果と今後の展望. **血管医学** 10; 67-67, 2009.
5. 大坪公士郎、矢野聖二. がんにかかわる主要症候. **入門腫瘍内科学** 49-52, 2009.
6. 山下要、山田忠明、笠原寿郎、矢野聖二. 外来化学療法の実際. **臨床と研究** 86 : 76-80, 2009.
7. 山田忠明、矢野聖二. 肺線維症と癌. **炎症・再生医学事典** : 389-391, 2009.
8. 山田忠明、矢野聖二. 呼吸器系の生物学 PDGF と呼吸器疾患. **Annual Review 呼吸器**: 254-265, 2009.

9. 山田忠明、矢野聖二. 【HGF/c-Met】 HGF と EGFR-TKI, がん分子標的治療 7 : 24-32, 2009.
10. 山田忠明、矢野聖二. 分子標的治療. まんがで読み解く呼吸器症例 100 肺癌 245-246, 2009.
11. 山田忠明、矢野聖二. 手術前に抗癌剤? まんがで読み解く呼吸器症例 100 肺癌 260-261, 2009 .
12. 矢野聖二. 転移性肺肺癌 今日の治療指針 2010 52: 254-255, 2010.
13. 矢野聖二. 浸潤と転移. 新臨床肺癌学 改訂第 2 版 38-41, 2009
14. 矢野聖二. 増殖因子、受容体、増殖シグナル. がん化学療法・分子標的治療 update 14-18, 2009
15. 矢野聖二、曾根三郎. 胸部リンパ系疾患. 改訂第 7 版 内科学書 401-404, 2009.
16. 矢野聖二. 消化器癌化学療法の副作用対策:腎毒性. 消化器癌化学療法 328-330, 2009.
17. 矢野聖二. HGF/c-MET を介した EGFR-TKI 耐性と MET 阻害薬開発の状況 Cancer Frontier 2009. 11, 205-213, 2009.
18. 矢野聖二. 癌細胞の転移・浸潤機構. 日本臨床 67(増 1) : 95-99, 2009.
19. 矢野聖二. 分子標的薬の開発と臨床 開発段階の分子標的薬 VEGFR-TKI と EGFR-TKI 日本国内科学会雑誌 98:51-57, 2009.
20. 矢野聖二. EGFR 阻害薬に対する非小細胞肺癌の耐性化機構とその克服. 分子呼吸病 14:56-58, 2010.
21. 曽根三郎、矢野聖二. 胸膜肺癌. 新臨床内科学 第 9 版 149, 2009.

<学会発表・国内>

1. The Joint Symposium of the 4th International Symposium of institutes Network and Osaka University Global COE (Frontier Biomedical Science Underlying Organelle Network Biology) Symposium. Wang W, Yano S. Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma cells with EGF receptor mutations. 2009年1月 大阪
2. 第59回日本肺癌学会北陸支部会 山田忠明、泉浩二、毛利久継、大坪公士郎、山下要、安本和生、北村星子、矢野聖二. 多発肺転移をきたした皮膚原発腺様囊胞癌の1症例. 2009年2月 金沢
3. 第7回日本臨床腫瘍学会学術集会 安本和生、山田忠明、毛利久継、山下要、大坪公士郎、矢野聖二. TS-1/Docetaxel/CDDP併用化学療法が著効した進行胸部食道癌の1例. 2009年3月 名古屋
4. 第7回日本臨床腫瘍学会学術集会 毛利久継、泉浩二、山田忠明、土山智也、大坪公士郎、山下要、安本和生、矢野聖二. Octreotide投与下に5-FU少量持続静注を行い、著明なQOLの改善をみたperformance status不良の膵癌癌性腹膜炎の1剖検例. 2009年3月 名古屋
5. 第95回日本消化器病学会総会 大坪公士郎、渡邊弘之、山田忠明、土山智也、毛利久継、山下要、安本和生、矢野聖二. 膵癌に合併した上部消化管病変に関する検討. 2009年5月 札幌
6. 第49回日本呼吸器学会学術講演会 山田忠明、泉浩二、毛利久継、大坪公士郎、山下要、安本和生、矢野聖二. 転移性腎細胞癌に対するスチント治療中に発症した肺胞出血の1症例. 2009年6月 東京
7. 第49回日本呼吸器学会学術講演会 山田忠明、矢野聖二. EGFR活性型変異を有する肺腺癌における肝細胞増殖因子(HGF)によるゲフィチニブ耐性. 2009年6月 東京
8. 第208回日本内科学会北陸地方会 山田忠明、泉浩二、毛利久継、大坪公士郎、山下要、安本和生、矢野聖二. 転移性腎細胞癌に対するスニチニブ治療中に繰り返し発症した1部検例. 2009年6月 富山
9. 第13回日本がん分子標的治療学会学術集会 安本和生、山田忠明、矢野聖

三．癌性腹水中増殖因子の検討からみた胃癌腹膜播種治療標的分子の同定とその生物学的意義. 2009年6月 徳島

10. 第13回日本がん分子標的治療学会学術集会 山田忠明、松本邦夫、矢野聖二. 肝細胞増殖因子（HGF）はEGFR遺伝子変異T790Mを有する肺線癌のirreversible EGFR阻害剤の耐性を誘導する. 2009年6月 徳島
11. 第13回日本がん分子標的治療学会学術集会 (シンポジウム) 矢野聖二. 肺がんの分子標的薬耐性と微小環境. 2009年6月 徳島
12. 第13回日本がん分子標的治療学会学術集会 王偉、李埼、山田忠明、矢野聖二. 宿主由来HGFによる変異型EGFR陽性肺癌のゲフィチニブ耐性機構解析とその克服. 2009年6月 徳島
13. 第64回日本消化器外科学会総会 安本和生、山下要、川島篤弘. 胃癌腹膜播種成立へのCXCL12/CXCR4axisとEGFRリガンドの関与. 2009年7月 大阪
14. 第18回日本がん転移学会学術集会・総会 王偉、李埼、山田忠明、矢野聖二. Stromal fibroblasts induce resistance of lung cancer to EGFR tyrosine kinase inhibitors. 2009年7月 旭川
15. 第209回日本内科学会北陸地方会 山田忠明、竹内伸司、毛利久継、大坪公士郎、山下要、安本和生、北村星子、矢野聖二 多発肺転移を来たした皮膚原発腺様囊胞癌に対し、CDDPおよびVNB併用化学療法が奏功を示した1症例. 2009年9月 金沢
16. 第4回肺癌分子病態研究会 山田忠明、矢野聖二. EGFR-TKIの耐性メカニズム. 2009年9月 東京
17. 第68回日本癌学会学術総会 安本和生、川島篤弘、山田忠明、源利成、矢野聖二 癌性腹水中増殖因子の検討から見た胃癌性腹膜炎治療標的分子の同定. 2009年10月 横浜
18. 第68回日本癌学会学術総会 (International Sessions) 矢野聖二 Hepatocyte growth factor as an inducer of EGFR-TKI resistance in lung cancer harboring EGFR activating mutations. 2009年10月 横浜
19. 第68回日本癌学会学術総会 (シンポジウム) 山田忠明、矢野聖二 EGFR

変異と EGFR-TKI:耐性克服の治療戦略. 2009 年 10 月 横浜

20. 第 68 回日本癌学会学術総会 竹内伸司、高橋暁子、元井紀子、山越貴水、石川雄一、曾根三郎、原 英二、大谷直子. マウス皮膚発癌防御における p16INK4a と p21Waf1/Cip1 の協調的役割. 2009 年 10 月 横浜
21. 第 47 回日本癌治療学会学術集会 山下 要 ヒト消化管がん組織検体資源化の試み：がん研究とがん個別化医療への応用. 2009 年 10 月 横浜
22. 第 47 回日本癌治療学会学術集会 (特別企画シンポジウム) 矢野聖二 がんプロネットによるがん専門医療人養成. 2009 年 10 月 横浜
23. 第 47 回日本癌治療学会学術集会 山田忠明、竹内伸司、毛利久継、大坪公士郎、山下 要、安本和生、全 陽、矢野聖二 CBDCA/CPT-11 併用療法が髓膜癌腫症の奏効した再発前立線小細胞癌の 1 症例. 2009 年 10 月 横浜
24. 第 47 回日本癌治療学会学術集会 毛利久継、山田忠明、竹内伸司、大坪公士郎、山下 要、安本和生、矢野聖二. 当科における局所進行膵癌に対する化学放射線療法の研究. 2009 年 10 月 横浜
25. 第 50 回日本肺癌学会総会 (特別セッション) 矢野聖二 HGF-MET 経路による EGFR-TKI 耐性誘導の分子機構とその克服に向けた戦略. 2009 年 11 月 東京
26. 第 50 回日本肺癌学会総会 山田忠明、丹保裕一、笠原寿郎、小野里良一、光富徹哉、埴淵昌毅、西岡安彦、曾根三郎、矢野聖二. EGFR 阻害剤投与におけるバイオマーカーとしての血清中の肝細胞増殖因子 (HGF) の有用性の検討. 2009 年 11 月 東京
27. 第 50 回日本肺癌学会総会 山田忠明、竹内伸司、西岡安彦、曾根三郎、関戸好孝、矢野聖二. 肝細胞増殖因子 (HGF) は EGFR 遺伝子変異 T790M を有する肺腺癌の irreversible EGFR 阻害剤の耐性を誘導する. 2009 年 11 月 東京
28. 第 50 回日本肺癌学会総会 竹内伸司、山田忠明、北國憲剛、佐川元保、矢野聖二. EGFR-TKI による薬剤性肝障害のメカニズム解明のため SNP 解析による検討を行った肺腺癌の一症例. 2009 年 11 月 東京

<学会発表・国際>

1. International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa 2009 Yano S. Novel gefitinib resistance mechanism and its therapeutic strategy for lung adenocarcinoma with EGF receptor activating mutations. 2009 年 2 月 金沢.
2. 2009 Asia-Pacific Conference of Tumor Biology and Medicine Wang W. Stromal Fibroblasts induce resistance of lung cancer to EGFR tyrosine kinase inhibitors. 2009 年 10 月 Xian China
3. The 14th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology Yano S. HGF induces resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung cancer with EGFR activating mutations. 2009 年 11 月 Seoul Korea.