

がん微小環境研究プログラム 腫瘍動態制御研究分野

1. 研究スタッフ

常勤

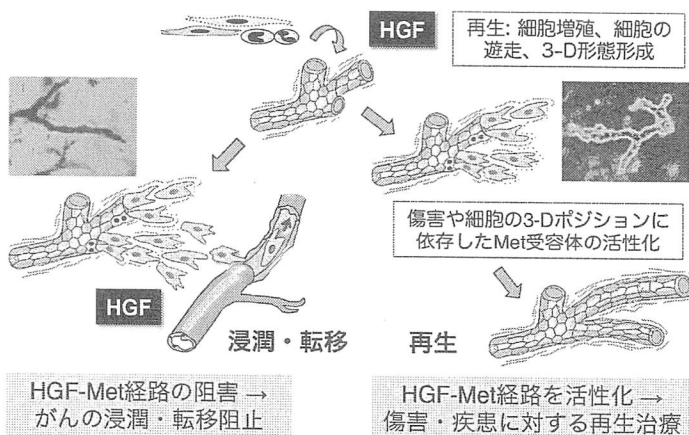
| | | |
|----|-------|------------|
| 教授 | 松本 邦夫 | 2007年4月～現在 |
| 助教 | 中村 隆弘 | 2007年4月～現在 |
| 助教 | 酒井 克也 | 2010年4月～現在 |

非常勤

| | | |
|--------|--------|-------------------------------|
| 非常勤研究員 | 櫻間 晴子 | 2007年4月～2009年3月 |
| | 中山 瑞穂 | 2008年4月～2010年12月 |
| | 鈴木 芳典 | 2008年4月～2011年3月 2012年7月～現在 |
| | 足立 恵理 | 2012年3月～現在 |
| 技術補助員 | 丹保 智佳子 | 2010年5月～現在 |
| 技能補佐員 | 端谷 泉 | 2007年4月～現在 |

2. 研究概要

がんは修復に至らない傷に例えられる。組織の傷害を起点に、修復につなげるメカニズムが、がん微小環境形成や微小環境を介したがんの悪性進展にも関与する。HGF (hepatocyte growth factor) は、主に間葉組織に由来し、Met 受容体を介して、上皮組織の3-D形態形成、肝臓を含む組織の再生を担う一方、がん細胞のダイナミックな動き、浸潤・転移に深く関与する。加えて、HGF は gefitinib などの抗がん剤に対する薬剤耐性獲得にも関与することが明らかにされた。HGF-Met 系を介した組織修復の仕組みが悪性腫瘍の生物学的特性に深く関与している。私達は、1) 動物モデルでの HGF-Met 阻害分子 (NK4) による制がん効果証明 (成長・転移・gefitinib 耐性抑制) と NK4 による血管新生阻害機構の解明、2) 肝細胞増殖・肝再生制御における Met 受容体抑制のメカニズムと意義、3) 構造生物学を基盤とする低分子 HGF-Met 阻害分子の創成、4) HGF による難治性疾患の治療などにおいて進展と成果を得た。また、浸潤能は良性と悪性を区別する本質的な性質である。新たに3-D浸潤性を基盤に、良性(非浸潤性)

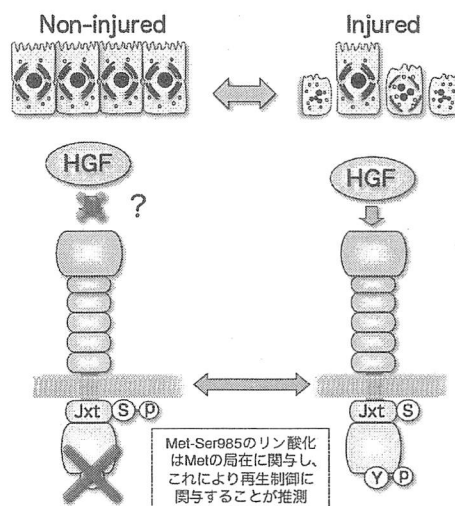


⇔ 悪性（浸潤性）転換、すなわち 3-D 浸潤性を担う遺伝子セットの連動的 ON⇔OFF 制御を担うメカニズムの研究を進めている。浸潤・転移阻止の標的分子の研究につなげたいと考えている。

3. 主な研究成果

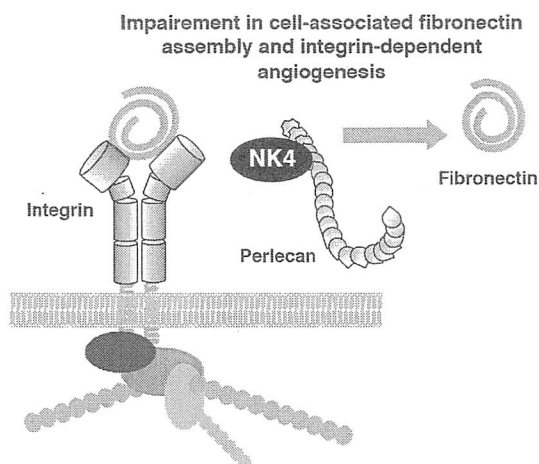
(1) HGF-Met 系を介した再生制御の研究（右図）

初代培養肝細胞を用いて Met 受容体細胞膜直下 Ser985 がリン酸化された状態では、Met 内在化/エンドサイトーシスにより HGF 刺激による Met 活性化/チロシンリン酸化が抑制されること、肝再生過程で Met-Ser985 リン酸化と Met チロシンリン酸化が相反的に制御されることを見出した。HGF が傷害組織に選択的に生理作用を発揮する一方、無傷の組織では HGF の生理作用が発揮されにくい仕組みに関与するメカニズムの1つと考えられる。また、HGF 誘導因子としてのプロスタグランジン受容体アゴニストが HGF 遺伝子発現誘導活性を介して急性肝傷害の発症を阻止することを明らかにした (Xu et al., Am J Physiol, 2012)。



(2) HGF-Met を介したがん悪性進展と HGF-Met を標的とする制がん研究

私達は HGF-Met 阻害分子として初めて NK4 を見出すとともに、NK4 は HGF-Met 阻害とは独立に血管新生阻害作用をもつことを示していた。NK4 は perlecan への結合を介して、フィブロネクチン/インテグリン系を阻害することによって血管新生を阻害することを明らかにした（下図） (Sakai et al., J Biol Chem, 2009)。また、HGF がヒト悪性中皮腫の浸潤性成長に関与する一方、皮下移植モデルで NK4 遺伝子治療の制がん作用を明らかにした (Suzuki et al., Int J Cancer, 2010)。これらを含む研究を基盤として、「切除不能悪性胸膜中皮腫を対象とした NK4 遺伝子発現型アデノウイルスベクターによる第 I 相臨床研究」(代表: 巽浩一郎 千葉大学教授、共同研究者: 松本ら) が厚労省に提出され、審議が進められている。また、同研究所矢野教授らとの共同で、HGF 依存的 Met 受容体活性化が gefitinib/イレッサ耐性に関与すること、同研究所平尾教授らとの共同で、グリオブラストーマががん幹細胞の浸潤性成長に HGF-Met 系活性化が深く関与することが明らかになった。これら研究が引き金になって、がん浸潤・転移に加え、薬剤耐性、がん幹細胞の浸潤性など、がんの悪性



進展における HGF-Met に一層の注目が高まった。

(3) 構造生物学を基盤とする低分子 HGF-Met 阻害剤創製

インシリコ技術やタンパク質構造解析の研究者と協力し、HGF と Met 相互作用を阻害する低分子 HGF-Met 阻害剤創製研究を進め、IC₅₀ が数 μ M のリード化合物を数個見出した。リード化合物は HGF によるがん細胞の 3-D 浸潤を阻害した。化合物と HGF-Met との共結晶構造に基づく化合物デザイン・合成により活性向上・最適化を進めている。

(4) 腫瘍細胞の 3-D 浸潤性を基盤とする良性 \leftrightarrow 悪性制御機構の研究

各種がん細胞はコラーゲン 3-D 培養系において、浸潤性を示さないものと自立的に浸潤性を示すがん細胞に分けられる。3-D 浸潤性の違いを基盤に、細胞外マトリックス分解酵素ならびに複数の浸潤関連遺伝子の連動的発現を制御するクロマチン制御が、非浸潤性 \leftrightarrow 浸潤性に関与するメカニズムであり、クロマチン制御に関与する複合体コンポーネントの同定を進めている。

(5) HGF タンパク質による難治性疾患治療開発研究

分野主任らが創業した創薬ベンチャーとの連携により、HGF タンパク質による臨床治験（米国での腎不全ならびに国内での筋萎縮性側索硬化症と脊髄損傷）を進めている。

4. 今後の研究目標

(1) 3-D 上皮形態形成のダイナミクス: 上皮管腔構造は臓器固有の機能を担っているが、3-D 上皮管腔形成に関わる分子基盤の多くは明らかにされていない。3-D 培養系における HGF による管腔形成系と上皮-間葉転換や幹細胞の可視化を組み合わせることで、3-D ポジション依存的な Met 活性化、上皮-間葉転換、幹細胞性質のダイナミック動態を時空間的に理解することによって管腔形態形成の仕組みを明らかにする。

(2) 3-D 浸潤性を基盤とする腫瘍の良性 \leftrightarrow 悪性転換機構の研究: 非浸潤性 \rightarrow 浸潤性に関与する複数の遺伝子セットの連動的 ON-OFF 制御に関わる構成分子を同定し、非浸潤性 \rightarrow 浸潤性獲得につながる仕組みを明らかにする。浸潤性に必須の複数の遺伝子セットを ON にするためのキー分子を同定し、浸潤性 \rightarrow 非浸潤性につなげる標的分子を明らかにする。

(3) 構造生物学を基盤とする低分子 HGF-Met 系阻害剤創製研究: 化合物-HGF 複合体の結晶構造解像度を高めることによる分子設計の精度を高める。また、化学合成チームの協力を得て化合物数を増やすことによって、数 10 倍~100 倍の活性向上を目指す。また、活性向上化合物について制がん作用を明らかにし、これらを論文ならびに特許出願につなげる。

(4) HGF による疾患治療の開発研究: 産学連携により、HGF タンパク質による難治性疾患の治療開発を進める。

5. 共同利用・共同研究拠点としての役割を果たすことに関連する活動について

私達は HGF に関する先駆的研究を継続的に進めてきた。HGF-Met 研究の最終的な到達点は、研究成果を疾患の治療につなげることである。組織再生を担う分子としての HGF を補充することが再生治療につながる一方、HGF-Met 系を阻害することががん治療につながる。私達は HGF による疾患治療実現のため、国内外の複数の研究グループ、自ら創業したベンチャーと密に連携して国内外で世界に先駆けた臨床治験を進めている。一方、私達の NK4 による HGF-Met 系阻害の制がん作用研究などが先駆的成果となり、がん分子標的としての HGF-Met 系は広く認識されるようになった。また、私達は 2008 年以降も共同研究を通じて、薬剤耐性や幹細胞の浸潤性成長における HGF-Met 系の役割を明らかにし、これらにより HGF-Met 阻害剤開発の進展が加速された。最近の研究からも分子標的抗がん剤に対する薬剤耐性、がん幹細胞の維持・制御における HGF-Met 系の重要性はさらに深まっており、継続的あるいは新たに HGF-Met 研究を進めるグループが複数ある。HGF-Met 系に関わる共同研究の成果・論文は多数に及ぶとともに、その数も持続的に多い。当研究所は「がんの転移・薬剤耐性に関わる先導的共同研究拠点」としての役割を果たすことを使命としており、私達は HGF-Met 研究を支える多数の研究ツールとノウハウを共同研究先に提供している。

6. 研究業績

原著論文

1. Xu Q, Nakayama M, Suzuki Y, Sakai K, Nakamura T, Sakai Y, Matsumoto K. Suppression of acute hepatic injury by a synthetic prostacyclin agonist through hepatocyte growth factor expression. *Am J Physiol.*, 302: G420-G429, 2012.
2. Yamada T, Takeuchi S, Kita K, Bando H, Nakamura T, Matsumoto K, Yano S. Hepatocyte growth factor induces resistance to anti-epidermal growth factor receptor antibody in lung cancer. *J Thoracic Oncol*, 7: 272-280, 2012.
3. Hirata Y, Shimabukuro M, Uematsu E, Soeki T, Yamada H, Sakai Y, Nakayama M, Matsumoto K, Igarashi T, Sata M. A synthetic prostacyclin agonist with thromboxane synthase inhibitory activity, ONO-1301, protects myocardium from ischemia/reperfusion injury. *Eur J Pharmacol*, 674: 352-358, 2012.
4. Wang W, Li Q, Takeuchi S, Yamada T, Koizumi H, Nakamura T, Matsumoto K, Mukaida N, Nishioka Y, Sone S, Uenaka T, Yano S. Met kinase inhibitor E7050 reverses three different mechanisms of hepatocyte growth factor-induced tyrosine kinase inhibitor resistance in EGFR mutant lung cancer. *Clin Cancer Res*, 18: 1663-1671, 2012.
5. Nasu T, Kinomura M, Tanabe K, Yamasaki H, Htay SL, Saito D, Hinamoto N, Watatani H, Ujike H, Suzuki Y, Sugaya T, Sugiyama H, Sakai Y, Matsumoto K, Maeshima Y, Makino H. A

- sustained-release prostacyclin analog ONO-1301 ameliorates tubulointerstitial alterations in a mouse obstructive nephropathy model. *Am J Physiol-Renal Physiol*, 302: F1616-F1629, 2012.
6. Suzuki Y, Yamamoto K, Ando J, Matsumoto K, Matsuda T. Arterial shear stress augments the differentiation of endothelial progenitor cells adhered to VEGF-bound surfaces. *Biochem Biophys Res Commun*, 423: 91-97, 2012
 7. Koizumi H, Yamada T, Takeuchi S, Nakagawa T, Kita K, Nakamura T, Matsumoto K, Suda K, Mitsudomi T, Yano S. Hsp90 inhibition overcomes HGF-triggering resistance to EGFR-TKIs in EGFR mutant lung cancer by decreasing client protein expression and angiogenesis. *J Thoracic Oncol*, 7: 1078-1085, 2012.
 8. Yamada T, Takeuchi S, Nakade J, Kita K, Nakagawa T, Nanjo S, Nakamura T, Matsumoto K, Soda M, Mano H, Uenaka T, Yano S. Paracrine receptor activation by microenvironment triggers bypass survival signals and ALK inhibitor resistance in EML4-ALK lung cancer cells. *Clin Cancer Res*, in press.
 9. Yamabayashi C, Koya T, Kagamu H, Kawakami H, Kimura Y, Urukawa T, Sakagami T, Hasegawa T, Sakai Y, Matsumoto K, Nakayama M, Gelfand EW, Suzuki E, Narita I. A novel prostacyclin agonist protects to airway hyperresponsiveness and remodeling in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*, in press.
 10. Takeuchi S, Wang W, Li Q, Yamada T, Kita K, Donev IS, Nakamura T, Matsumoto K, Mukaida N, Shimizu E, Nishioka Y, Sone S, Uenaka T, Yano S. Dual Inhibition of Met Kinase and Angiogenesis to Overcome HGF-induced EGFR-TKI Resistance in EGFR Mutant Lung Cancer. *Am J Pathol*, in press.
 11. Goshima K, Nakase J, Xu Q, Matsumoto K, Tsuchiya H. Repair of segmental bone defects in rabbit tibia using a complex of β -tricalcium phosphate and hepatocyte growth factor. *J Orthopaedic Sci*, in press.
 12. Nakagawa T, Takeuchi S, amada T, Nanjo S, Ishikawa D, Sano T, ita K, Nakamura T, Matsumoto K, Suda K, Mitsudomi T, Sekido Y, Uenaka T, Yano S. Combined therapy with mutant-selective EGFR inhibitor and Met kinase inhibitor to overcome erlotinib resistance in EGFR mutant lung cancer. *Mol Cancer Ther*, in press.
 13. Komamura K, Tatsumi R, Tsujita-Kuroda Y, Onoe T, Matsumoto K, Nakamura T, Miyazaki J, Horio T, Sugimachi M. Cellular injury of cardiomyocytes during hepatocyte growth factor gene transfection with ultrasound-triggered bubble liposome destruction. *J Drug Delivery*, 2011: 1-8, 2011.
 14. Azuma H, Isaka Y, Nomi H, Inamoto T, Li XK, Hönig T, Takabatake Y, Ichimaru N, Ibuki N, Matsumoto K, Ubai T, Katsuoka Y, Takahara S. Induction of donor-specific tolerance using superagonistic CD28 antibody in rat renal allografts: Regulatory T-cell expansion before engraftment may be important. *Transplantation*, 90: 1328-1335, 2011.

15. Mizuno S, Ikebuchi F, Fukuta K, Kato T, Matsumoto K, Adachi K, Nakamura T. Recombinant human HGF, but not rat HGF, elicits glomerular injury and albuminuria in normal rats via an immune complex-dependent mechanism. *Clin Exp Pharmacol Physiol.*, 38: 192-201, 2011.
16. Donev IS, Wang W, Yamada T, Li Q, Takeuchi S, Matsumoto K, Yamori T, Nishioka Y, Sone S, Yano S. Transient PI3K inhibition induces apoptosis and overcomes HGF-mediated resistance to EGFR-TKIs in EGFR mutant lung cancer. *Clin Cancer Res.*, 17: 2260-2269, 2011.
17. Yasui T, Ohuchida K, Zhao M, Cui L, Onimaru M, Egami T, Fujita H, Ohtsuka T, Mizumoto K, Matsumoto K, Tanaka M. Adenoviral therapy is more effective in gemcitabine-resistant pancreatic cancer than in gemcitabine-sensitive cells. *Anticancer Res.*, 31: 1279-1287, 2011
18. Taiyoh H, Kubota T, Fujiwara H, Matsumura A, Murayama Y, Okamoto K, Ichikawa D, Ochiai T, Nakamura T, Matsumoto K, Nakamura T, Otsuji E. NK4 gene expression enhances 5-fluorouracil-induced apoptosis of murine colon cancer cells. *Anticancer Res.*, 31: 2217-2224, 2011.
19. Sakai K, Nakamura T, Suzuki Y, Imizu T, Matsumoto K. 3-D collagen- and MT1-MMP-dependent MMP-2 activation in human malignant mesothelioma cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 412: 98-103, 2011.
20. Li Q, Wang W, Yamada T, Matsumoto K, Sakai K, Bando Y, Uehara H, Nishioka Y, Sone S, Iwakiri S, Itoi K, Utsugi T, Yasumoto K, Yano S. Pleural mesothelioma instigates tumor-associated fibroblasts to promote progression via a malignant cytokine network. *Am J Pathol*, 179: 1483-1493, 2011.
21. Ueshima K, Kitaoka K, Nakase J, Xu Q, Matsumoto K, Tsuchiya H. Promotion of rabbit ligament healing by local delivery of hepatocyte growth factor. *J Orthopaedic Sci*, 16: 451-457, 2011.
22. Hirata Y, Soeki T, Yamada H, Shiota A, Shimabukuro M, Sakai Y, Nakayama M, Matsumoto K, Igarashi T, Sata M. A synthetic prostacyclin agonist, ONO-1301, ameliorates ventricular remodeling after acute myocardial infarction via upregulation of HGF in rat. *Biomed Aging Pathol*, 1:90-96, 2011.
23. Suzuki Y, Sakai K, Ueki J, Xu Q, Nakamura T, Shimada H, Nakamura T, Matsumoto K. Inhibition of Met/HGF receptor and angiogenesis by NK4 leads to suppression of tumor growth and migration in malignant pleural mesothelioma. *Int J Cancer*, 127: 1948-1957, 2010.
24. Sakai K, Oka K, Matsumoto K, Nakamura T. p27 Nuclear localization and growth arrest caused by perlecan knockdown in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 392: 403-408, 2010.
25. Nakase J, Kitaoka K, Matsumoto K, Tomita K. Facilitated tendon-bone healing by local delivery of recombinant hepatocyte growth factor in rabbits. *Arthroscopy*, 26: 84-90, 2010.

26. Yamada T, Matsumoto K, Wang W, Li Q, Nishioka Y, Sekido Y, Sone S, Yano S. Hepatocyte growth factor reduces susceptibility to an irreversible epidermal growth factor receptor inhibitor in EGFR-T790M mutant lung cancer. *Clin Cancer Res*, 16: 174-183, 2010.
27. Onimaru M, Ohuchida K, Mizumoto K, Nagai E, Cui L, Toma H, Takayama K, Matsumoto K, Hashizume M, Tanaka M. hTERT-promoter-dependent oncolytic adenovirus enhances the transduction and therapeutic efficacy of replication-defective adenovirus vectors in pancreatic cancer cells. *Cancer Sci*, 101: 735-742, 2010.
28. Onimaru M, Ohuchida K, Egami T, Mizumoto K, Nagai E, Cui L, Toma H, Matsumoto K, Hashizume M, Tanaka M. Gemcitabine synergistically enhances the effect of adenovirus gene therapy through activation of the CMV promoter in pancreatic cancer cells. *Cancer Gene Ther*, 17: 541-549, 2010.
29. Sakai K, Nakamura T, Matsumoto K, Nakamura T. Angioinhibitory Action of NK4 involves impaired extracellular assembly of fibronectin mediated by perlecan-NK4 association. *J Biol Chem*, 284: 22491-22499, 2009.
30. Kadoyama K, Funakoshi H, Ohya-Shimada W, Nakamura T, Matsumoto K, Matsuyama S, Nakamura T. Disease-dependent reciprocal phosphorylation of serine and tyrosine residues of c-Met/HGF receptor contributes disease retardation of a transgenic mouse model of ALS. *Neurosci Res*, 65: 194-200, 2009.
31. Kishi Y, Kuba K, Nakamura T, Wen J, Suzuki Y, Mizuno S, Nukiwa T, Matsumoto K, Nakamura T. Systemic NK4 gene therapy inhibits tumor growth and metastasis of melanoma and lung carcinoma in syngeneic mouse tumor models. *Cancer Sci*, 100: 1351-1358, 2009.
32. Tamase A, Muraguchi T, Naka K, Tanaka S, Kinoshita M, Hoshii T, Ohmura M, Ooshio T, Nakada M, Sawamoto K, Matsumoto K, Oshima M, Asano M, Saya H, Okano H, Suda T, Hamada J, Hirao A. Identification of tumor-initiating cells in a highly aggressive brain tumor using promoter activity of nucleostemin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106: 17163-17168, 2009.
33. Wang, W., Li, Q., Matsumoto, K., Kayano, Y., Matsumoto, I., Oda, M., Watanabe, G., Nishioka, Y., Sone, S., and Yano, S. Crosstalk to stromal fibroblasts induces resistance of lung cancer to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Clin. Cancer Res.*, 15: 6630-6638, 2009.
34. Fukuta K, Adachi E, Matsumoto K, Nakamura T. Different reactivities of enzyme-linked immunosorbent assays for hepatocyte growth factor. *Clinica Chimica Acta*, 402: 42-46, 2009.
35. Liu KX, Kato Y, Matsumoto K, Nakamura T, Kaku T, Sugiyama Y. Characterization of the enhancing effect of protamine on the proliferative activity of hepatocyte growth factor in rat hepatocytes. *Pharm Res*, 26: 1012-1021, 2009.
36. Kamimoto M, Mizuno S, Matsumoto K, Nakamura T. Hepatocyte growth factor prevents multiple organ injuries in endotoxemic mice through a heme oxygenase-1-dependent mechanism. *Biochem Biophys Res Commun*, 380: 333-337, 2009.

37. Egami T, Ohuchida K, Miyoshi K, Mizumoto K, Onimaru M, Toma H, Sato N, Matsumoto K, Tanaka M. Chemotherapeutic agents potentiate adenoviral gene therapy for pancreatic cancer. *Cancer Sci*, 100: 722-729, 2009.
38. Kubota T, Fujiwara H, Matsumura A, Taiyoh H, Ichikawa I, Okamoto K, Matsumoto K, Nakamura T, Otsuji E. NK4, an HGF antagonist, prevents hematogenous pulmonary metastasis by inhibiting adhesion of CT26 cells to endothelial cells. *Clin Exp Metastasis*, 26: 447-456, 2009.
39. Kanai M, Funakoshi H, Takahashi H, Hayakawa T, Mizuno S, Matsumoto K, Nakamura T. Tryptophan 2,3-dioxygenase is a key modulator of physiological neurogenesis and anxiety-related behavior in mice. *Mol Brain*, 2: 8, 2009.
40. Egami T, Ohuchida K, Yasui T, Mizumoto K, Onimaru M, Toma H, Sato N, Matsumoto K, Tanaka M. Up-regulation of integrin-b3 in radioresistant pancreatic cancer impairs adenovirus-mediated gene therapy. *Cancer Sci*, 100: 1902-1907, 2009.
41. Kubota T, Taiyoh H, Matsumura A, Murayama Y, Ichikawa D, Okamoto O, Fujiwara H, Ikoma H, Nakanishi N, Kikuchi S, Ochiai T, Sakakura C, Kokuba Y, Suzuki Y, Matsumoto K, Nakamura T, Otsuji E. Gene transfer of NK4, an angiogenesis inhibitor, induces CT26 tumor regression via tumor-specific T-lymphocyte activation. *Int J Cancer*, 125: 2879-2886, 2009.
42. Hayata D, Fukuta K, Matsumoto K, Adachi E, Hanada K, Adachi K, Nakamura T. Generation of engineered recombinant hepatocyte growth factor cleaved and activated by Genenase I. *J Biotechnol*, 133: 478-485, 2008.
43. Akita H, Takagi N, Ishihara N, Takagi K, Murotomi K, Funakoshi H, Matsumoto K, Nakamura T, Takeo S. Hepatocyte growth factor improves synaptic localization of the NMDA receptor and intracellular signaling after excitotoxic injury in cultured hippocampal neurons. *Exp Neurol*, 210: 83-94, 2008.
44. Ito W, Tanimoto M, Ono K, Mizuno S, Yoshida A, Koga H, Fuchimoto Y, Kondo N, Tanimoto Y, Kiura K, Matsumoto K, Kataoka M, Nakamura T, Gelfand E, Kanehiro A. Growth factors temporally associate with airway responsiveness and inflammation in allergen-exposed mice. *Int Arch Allergy Immunol*, 145: 324-339, 2008.
45. Suzuki Y, Funakoshi H, Machide M, Matsumoto K, Nakamura T. Regulation of cell migration and cytokine production by HGF-like protein (HLP)/macrophage stimulating protein (MSP) in primary microglia. *Biomed Res*, 29: 77-84, 2008.
46. Kiyama S, Yamada T, Iwata H, Sekino T, Matsuo H, Yoshida N, Miyahara T, Umeda Y, Matsuno Y, Kimura M, Matsumoto K, Nakamura T, Takemura H. Reduction of fibrosis in a rat model of non-alcoholic steatohepatitis cirrhosis by human HGF gene transfection using electroporation. *J Gastroenterol Hepatol*, 23: e471-476, 2008.
47. Egami T, Ohuchida K, Mizumoto K, Onimaru M, Toma H, Nishio S, Nagai E, Matsumoto K, Nakamura T, Tanaka M. Radiation enhances adenoviral gene therapy in pancreatic cancer via

activation of cytomegalovirus promoter and increased adenovirus uptake. *Clin Cancer Res*, 14: 1859-1867, 2008.

48. Yano S, Wang W, Li Q, Matsumoto K, Sakurama H, Nakamura T, Ogino H, Kakiuchi S, Hanibuchi M, Nishioka Y, Uehara H, Mitsudomi T, Yatabe Y, Nakamura T, Sone S. Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma with EGF Receptor activating mutations. *Cancer Res*, 68: 9479-9487, 2008.

英文著書・総説

1. Sakai, K., Nakamura, T., Suzuki Y, Matsumoto, K. Significance, mechanisms, and progress of anticancer drugs targeting HGF-Met. In “Cancer Treatment”, InTech Open Access Publisher, pp. 313-332, 2011.
2. Nakamura T, Sakai K, Nakamura T, Matsumoto K. Hepatocyte growth factor twenty years on: much more than a growth factor. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 26: 188-202, 2011.
3. Sakai K, Nakamura T, Kinoshita T, Nakamura T, Matsumoto K. HGF-antagonists: structure, activities, and anti-cancer approach. *Current Signal Transduction Therapy*, 6 (2): 191-199, 2011.
4. Nakamura T, Sakai K, Nakamura T, Matsumoto K. Anti-cancer approach with NK4: Bivalent action and mechanisms. *Anti-Cancer Agent Med Chem*, 10: 36-46, 2010.
5. Matsumoto K, Nakamura T, Sakai K, Nakamura, T. Hepatocyte growth factor and Met in tumor biology and therapeutic approach with NK4. *Proteomics*, 8: 3360-3370, 2008.
6. Matsumoto K, Nakamura T. NK4 gene therapy targeting HGF-Met and angiogenesis. *Front Biosci*, 13: 1943-1951, 2008.
7. Nakamura T, Nakamura T, Matsumoto K. The functions and possible significance of Kremen as the gatekeeper of Wnt signaling in development and pathology. *J Cell Mol Med*, 12: 391-408, 2008.
8. Mizuno S, Matsumoto K, Nakamura T. Hepatocyte growth factor as a renoprotective and anti-fibrotic regulator in chronic renal disease. *Front Biosci*, 13: 7072-7086, 2008.

和文著書・総説など

1. 酒井克也、松本邦夫：“細胞増殖因子”、「ものづくり技術からみる再生医療」田畑泰彦編集、pp. 48-56、シーエムシー出版、2011.
2. 鈴木芳典、松本邦夫：“癌の発生、浸潤、転移における腫瘍関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblast) の役割”、*Surgery Frontier*, vol. 16: 68-72 (466-470)、2009.
3. 中村隆弘、櫻間晴子、中村敏一、松本邦夫：“HGF 研究の進展と制癌剤開発”、*がん分子標的治療*、Vol. 7, pp. 92-101、メディカルレビュー社、2009.
4. 中山瑞穂、松本邦夫：“細胞増殖因子”、*遺伝子医学 MOOK 別冊「ますます重要になる*

細胞周辺環境の科学技術」田畑泰彦編、pp. 231-237、メディカルドゥ、2009.

5. 中村隆弘、松本邦夫：“HGF”、「炎症・再生医学事典」、松島剛治・西脇徹編、pp. 518-521、朝倉書店、2009.
6. 福田一弘、松本邦夫、中村敏一：“新規がん分子標的薬— NK4 (HGF アンタゴニスト/血管新生阻害分子)の開発 —”、「バイオ医薬開発技術とシーズ」山本重夫監修・(株)、pp. 66-78、シーエムシー出版、2009.
7. 松本邦夫、鈴木芳典：“細胞増殖・細胞死の制御異常”、「がんはなぜできるのか (シリーズ新・がん医学入門 (2))」, 谷口直之・杉山治夫・松浦成昭編、pp. 38-55, 中山書店, 2008.
8. 松本邦夫：“肝細胞増殖因子”、「分子細胞生物学辞典 (第2版)」, 東京化学同人, 2008.

主な学会発表・講演など

1. 鈴木芳典、山本希美子、安藤譲二、松本邦夫、松田武久：in situ 血管内皮前駆細胞捕捉・分化誘導バイオインターフェースの開発：接着細胞へのシェアストレスの影響。第11回に本再生医療学会総会、2012年6月12-14 (横浜)
2. 松本邦夫：細胞生理学分野セミナー「再生・がん悪性進展における HGF の意義と創薬」神戸大学大学院医学系研究科、2012年5月31日 (神戸)
3. 松本邦夫：第19回 阪大医療組織工学フォーラム「組織再生・がんの悪性進展における HGF-Met 系の意義と創薬、2011年12月12日 (大阪)
4. Xu Qing, Mizuho Nakayama, Yoshiki Sakai, Kunio Matsumoto. プロスタサイクリンアゴニストによる HGF 発現誘導を介したマウス急性肝傷害の抑制。第10回日本再生医療学会、2011年3月1日 (京王プラザホテル、東京)
5. Katsuya Sakai, Seiji Yano, Kunio Matsumoto. Epigenetic dysregulation of matrix metalloproteinase-2 expression confers mesothelioma cell invasion. 日本分子生物学会第11回春期シンポジウム、2011年5月26日 (金沢)
6. Takahiro Nakamura, Xu Qing, Kunio Matsumoto. Functional analysis of the Kremen in lung cancer cells through Wnt/ β -catenin signaling pathway. 日本分子生物学会第11回春期シンポジウム、2011年5月26日 (金沢)
7. Xu Qing, Mizuho Nakayama, Yoshinori Suzuki, Katsuya Sakai, Takahiro Nakamura, Yoshiki Sakai, Kunio Matsumoto. Suppression of acute hepatic injury by prostacyclin agonist through enhancing hepatocyte growth factor expression in mice. 日本分子生物学会第11回春期シンポジウム、2011年5月26日 (金沢)
8. Kazusa Sano, Tomoko Sugiura, Noritaka Nakamichi, Kunio Matsumoto, Yukio Kato. Physiologically-based pharmacokinetic model for hepatocyte growth factor. 日本薬物動態学会年会、2011年11月16日 (広島)

9. 若山友彦、仲田浩規、松本邦夫、井関尚一：セルトリ細胞特異的な肝細胞増殖因子受容体欠損による精子形成障害。第26回日本生殖免疫学会、2011年12月2日（名古屋）
10. 道越洸充、中村隆弘、松本邦夫、松郷誠一：ヒト肺がん細胞に対するリポ酸の増殖抑制作用とそのメカニズム。日本生物工学会2011年度大会、2011年9月27日（東京都小金井市）
11. Atsuhiko Nakamura, Noritoshi Nagaya, Hiroaki Obata, Yoshiki Sakai, Kaoru Hamada, Mizuho Nakayama, Kunio Matsumoto, Hiroshi Kimura. Oral administrations of a novel long-acting prostacyclin agonist ameliorate pulmonary arterial hypertension in Rats. American Thoracic Society 2011 International Conference, May 13-18, 2011 (Denver, Colorado, USA).
12. 竹内伸司、Wei Wang、Qi Li、山田忠明、Ivan Donev、小泉瞳、中村隆弘、松本邦夫、西岡安彦、曾根三郎、上仲俊光、矢野聖二：Met/VEGFR-2阻害剤E7050は変異型EGFR肺癌においてHGFによるEGFR-TKI耐性誘導を克服する。第70回日本癌学会学術総会、2011年10月3日（名古屋）
13. Yoshinori Suzuki, Katsuya Sakai, Takahiro Nakamura, Kunio Matsumoto. Significance of HGF-Met in invasive growth of human malignant mesothelioma and its inhibition by NK4. The Joint Symposium of the 4th International Symposium of Institutes Network and International Symposium Commemorating Inauguration of Kanazawa University Cancer Research Institute. June 24 – 25, 2010.
14. 酒井克也、岡清正、中村隆弘、松本邦夫、中村敏一：Perlecanによるp27の発現ならびに細胞内細胞内局在の制御を介した血管内皮細胞の増殖制御。第69回日本癌学会総会、2010年9月22日（大阪）
15. 山田忠明、竹内伸司、ドネブイワン シュテレブ、西岡安彦、曾根三郎、松本邦夫、矢野聖二：野生型EGFR肺癌における肝細胞増殖因子（HGF）の抗EGFR抗体Cetuximab耐性誘導機構。第69回日本癌学会総会、2010年9月22日（大阪）
16. 松村篤、窪田健、岡本和真、塩崎敦、生駒久視、栗生宣明、中西正芳、市川大輔、藤原斉、落合登志哉、松本邦夫、中村敏一、大辻英吾：NK4による腫瘍皮下移植片中のVEGF発現抑制効果は、HGFを介する腫瘍-間質相互作用を阻害することで発揮される。第69回日本癌学会総会、2010年9月22日（大阪）
17. 矢野聖二、山田忠明、Wei Wang、Qi Li、竹内伸司、Ivan Donev、松本邦夫、西岡安彦、曾根三郎：EGFR変異肺がんのチロシンキナーゼ阻害剤耐性と治療戦略。第69回日本癌学会総会、2010年9月23日（大阪）
18. 中山瑞穂、山下敦子、中村隆弘、徐慶、中村敏一、松本邦夫：肝細胞におけるMet/HGF受容体Ser985リン酸化と受容体活性化の制御。第33回日本分子生物学会年会・日本生化学会合同大会、2010年12月8日（神戸）
19. 酒井克也、岡清正、中村隆弘、松本邦夫、中村敏一：Perlecanによるp27の発現ならびに細胞内細胞内局在の制御を介した血管内皮細胞の増殖制御。第33回日本分子生物学会年会・日本生化学会合同大会、2010年12月9日（神戸）

20. Quing Xu, Masataka Fujikawa, Takahiro Nakamura, Kunio Matsumoto. Functional analysis of the Kremen in Lewis lung carcinoma cells through Wnt/b-catenin signaling pathway. 第 33 回日本分子生物学会年会・日本生化学会合同大会、2010 年 12 月 9 日 (神戸)
21. 松本邦夫: “HGF-Met 系を介した組織再生の制御と創薬”, 第 24 回岡山 Vascular Biology 研究会、2009 年 3 月 18 日 (岡山)
22. 松本邦夫: “HGF-Met 受容体系を標的とする分子標的薬の開発”, 技術情報協会セミナー (No. 910137) 「がん分子標的薬における製薬企業への開発事例と各癌種別に見る臨床現場で求められる新薬」、2010 年 10 月 29 日 (東京) 同大会 (2008 年 12 月 12 日、神戸)
23. Mizuho Nakayama, Atsuko Yamashita, Toshikazu Nakamura, Kunio Matsumoto. Significance of juxtamembrane Ser985 phosphorylation in regulation of Met/HGF receptor function. The Joint Symposium of the 4th International Symposium of Institutes Network and Osaka University Global COE (Frontier Biomedical Science Underlying Organelle Network Biology) Symposium. Osaka, Japan, pp26, Jan. 31- Feb. 1, (2009)
24. 鈴木芳典、酒井克也、中村敏一、松本邦夫: HGF-Met 系を介したヒト悪性中皮腫細胞の遊走制御と Met 細胞外領域遺伝子変異. 第 68 回日本癌学会総会、2009 年 10 月 3 日 (横浜)
25. 酒井克也、岡清正、中村隆弘、松本邦夫、中村敏一: NK4 によるプロテオグリカン結合を介したフィブロネクチン構築阻害. 第 68 回日本癌学会総会、2009 年 10 月 3 日 (横浜)
26. 大場宏明、窪田健、藤原斉、松村篤、村山康利、岡本和真、市川大輔、菊池正二郎、落合登志哉、阪倉長平、松本邦夫、中村敏一、大辻英吾: CT26 細胞に対する NK4 遺伝子導入による 5-FU のアポトーシス増強作用の検討. 第 68 回日本癌学会総会、2009 年 10 月 3 日 (横浜)
27. 窪田健、大場宏明、松村篤、村山康利、岡本和真、藤原斉、菊池正二郎、市川大輔、落合登志哉、阪倉長平、松本邦夫、中村敏一、大辻英吾: 血管新生阻害剤、NK4 遺伝子導入による CT26 腫瘍拒絶と腫瘍特異的免疫誘導のメカニズムの検討. 第 68 回日本癌学会総会、2009 年 10 月 3 日 (横浜)
28. 松村篤、窪田健、藤原斉、大場宏明、村山康利、岡本和真、市川大輔、菊池正二郎、落合登志哉、阪倉長平、松本邦夫、中村敏一、大辻英吾: HGF/c-Met シグナルを介した VEGF 発現調節のメカニズムの検討. 第 68 回日本癌学会総会、2009 年 10 月 3 日 (横浜)
29. 鈴木芳典、酒井克也、中村隆弘、中村敏一、松本邦夫: ヒト悪性中皮腫細胞のコラーゲンゲル内浸潤性増殖における HGF-Met 系の役割と NK4 による阻害. 第 82 回日本生化学会大会、2009 年 10 月 24 日 (神戸)
30. 酒井克也、岡清正、中村隆弘、松本邦夫、中村敏一: NK4 による血管新生阻害作用の解析 - プロテオグリカン結合を介したフィブロネクチン構築阻害. 第 82 回日本生化学会大会、2009 年 10 月 24 日 (神戸)

31. Kunio Matsumoto: "Inhibition of tumor metastasis and angiogenesis by NK4, bifunctional inhibitor of HGF-Met and angiogenesis" The US-JAPAN Cooperative Cancer Research Program Workshop. March 19-21, 2008 (Kyoto, Japan)
32. Kunio Matsumoto: "Significance of HGF-Met in cancer malignancy and therapeutic approach with NK4" International Session 6: Chemokine, Cytokine and Cancer, 第 67 回日本癌学会総会、2008 年 10 月 28 日 (名古屋)
33. Kunio Matsumoto: "Inhibition of tumor metastasis and angiogenesis by NK4, bifunctional inhibitor of HGF-Met and angiogenesis" EHRLICH II World Conference on Magic Bullets. Oct 3-5, 2008 (Nürnberg, Germany)
34. 松本邦夫、中村隆弘、大谷若菜、船越洋、中村敏一: "濃度勾配因子としての HGF を介した形態形成・細胞増殖・遊走の制御"、第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会、2008 年 12 月 12 日 (神戸)
35. 酒井克也、井水崇史、鈴木芳典、中村敏一、松本邦夫: マトリックスメタロプロテアーゼに依存したヒト悪性中皮腫のコラーゲンマトリックス内浸潤。第 67 回日本癌学会総会、2008 年 10 月 28 日 (名古屋)
36. 窪田健、藤原斉、市川大輔、岡本和真、菊池正二郎、中西正芳、落合登志哉、阪倉長平、谷口弘毅、天池寿、松本邦夫、中村敏一、大辻英吾: NK4 遺伝子導入 CT26 腫瘍における血管新生阻害と CD8+T 細胞誘導のメカニズムの検討。第 67 回日本癌学会総会、2008 年 10 月 29 日 (名古屋)
37. 鈴木芳典、酒井克也、中村敏一、松本邦夫: ヒト悪性中皮腫に対する浸潤性増殖ならびに血管新生阻害を介した NK4 の制癌作用。第 67 回日本癌学会総会、2008 年 10 月 29 日 (名古屋)
38. 鈴木芳典、酒井克也、中村敏一、松本邦夫: ヒト悪性中皮腫の浸潤性増殖における HGF-Met 系の意義と NK4 による阻止。第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会 (2008 年 12 月 9 日、神戸)
39. 酒井克也、井水崇史、鈴木芳典、中村敏一、松本邦夫: マトリックスメタロプロテアーゼに依存したヒト悪性中皮腫のコラーゲンマトリックス内浸潤。第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会 (2008 年 12 月 10 日、神戸)
40. 早田大真、福田一弘、松本邦夫、足立恵理、花田敬吾、安達喜一、中村敏一: Genenase I によってプロセッシング・活性化される組換え HGF の調製。第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合

特許

1. 発明者：吉田佐保、松本邦夫、板見智、吉川邦彦、中村敏一
 発明の名称：ヒト組換え HGF を含有する皮膚潰瘍予防治療剤
 出願番号：2005-513625

成立日：2011.4.22

2. 発明者：矢野聖二、松本邦夫

発明の名称：分子標的薬に対する感受性が低下している癌の治療薬および分子標的薬に対する感受性を増強する医薬組成物

出願番号：特願 2009-78621

出願日：2009.3.27

3. 発明の名称：骨延長促進剤

発明者：富田 勝郎、土屋 弘行、松原 秀憲、花田 敬吾、松本 邦夫

出願番号：PCT/JP2008/063021

出願日：2008.7.18

4. 発明の名称：腱骨移行部組織または靭帯骨移行部組織の再生促進剤

発明者：富田 勝郎、土屋 弘行、北岡 克彦、中瀬 順介、花田 敬吾、松本 邦夫

出願番号：PCT/JP2008/068507

出願日：2008.10.10

7. 外部資金受け入れ状況

2012 年度

1. 松本邦夫：次世代がん研究推進プロジェクト「結晶構造を基盤とするリード化合物の最適化による低分子 HGF-Met 阻害剤の創製研究」 4,000 千円
2. 松本邦夫：科学研究費補助金 基盤研究(B)「3-D 浸潤性獲得と上皮形態形成制御を基盤とする腫瘍悪性化機構の研究」 5,600 千円
3. 中村隆弘：科学研究費補助金 基盤研究(若手)「cMet/HGF 受容体 ON-OFF 機能変換を介した再生・病態・発癌制御の研究」 1,430 千円
4. 酒井克也：科学研究費補助金 基盤研究(若手)「3-D 上皮組織化モデルにおける動的細胞分化転換と形態形成の研究」 1,300 千円

2011 年度

1. 松本邦夫：次世代がん研究推進プロジェクト「結晶構造を基盤とするリード化合物の最適化による低分子 HGF-Met 阻害剤の創製研究」 4,000 千円
2. 松本邦夫：受託研究(小野薬品工業株式会社)「プロスタグランジン類の再生薬理作用における HGF の役割とメカニズムの研究」 3,412 千円
3. 松本邦夫：地域産学官連携化学技術振興事業費補助金 ほくりく健康創造クラスター「医工融合による動脈硬化の診断と治療の先導的研究/血管病変部位の治療」 1,500 千円

4. 松本邦夫：三谷研究開発助成金「結晶構造を基盤とするがん転移阻止のための HGF-Met 阻害剤の創薬開発」 1,000 千円
5. 松本邦夫：共同研究（クリングルファーマ株式会社）「難治性神経疾患に適応できる組換え HGF 蛋白質の新規製剤の開発」 630 千円
6. 中村隆弘：科学研究費補助金 基盤研究（若手）「cMet/HGF 受容体 ON-OFF 機能変換を介した再生・病態・発癌制御の研究」 2,860 千円
7. 酒井克也：科学研究費補助金 基盤研究（若手）「3-D 上皮組織化モデルにおける動的細胞分化転換と形態形成の研究」 2,600 千円
8. 酒井克也：北國銀行若手研究者助成金「3 次元組織形成を支える組織幹細胞の分化動態と染色体数異常形成の研究」 650 千円

2010 年度

1. 松本邦夫：科学研究費補助金 基盤研究(B)「Met/HGF 受容体シグナル伝達能の ON-OFF 制御を介した組織再生制御の研究」 5,720 千円
2. 松本邦夫：保健医療分野における基礎研究推進事業「HGF-Met 受容体系を標的とするインシリコ分子創薬研究」 21,500 千円
3. 松本邦夫：受託研究(小野薬品工業株式会社)「プロスタグランジン類の再生薬理作用における HGF の役割とメカニズムの研究」 5,460 千円
4. 松本邦夫：共同研究(クリングルファーマ株式会社)「HGF タンパク質及び NK4 タンパク質を用いた難治性疾患治療法の開発」 5,250 千円
5. 中村隆弘：科学研究費補助金 基盤研究（若手）「Met 天然型アイソフォームを介した再生・病態・発癌制御の研究」 650 千円

2009 年度

1. 松本邦夫：科学研究費補助金 基盤研究(B)「Met/HGF 受容体シグナル伝達能の ON-OFF 制御を介した組織再生制御の研究」 5,720 千円
2. 松本邦夫：保健医療分野における基礎研究推進事業「HGF-Met 受容体系を標的とするインシリコ分子創薬研究」 27,500 千円
3. 松本邦夫：受託研究(小野薬品工業株式会社)「プロスタグランジン類の再生薬理作用における HGF の役割とメカニズムの研究」 5,460 千円
4. 中村隆弘：科学研究費補助金 基盤研究（若手）「Met 天然型アイソフォームを介した再生・病態・発癌制御の研究」 3,370 千円

2008年度

1. 松本邦夫:科学研究費補助金 基盤研究(B)「Met/HGF 受容体シグナル伝達能の ON-OFF 制御を介した組織再生制御の研究」 8,320 千円
2. 松本邦夫:保健医療分野における基礎研究推進事業「HGF-Met 受容体系を標的とするインシリコ分子創薬研究」 30,000 千円
3. 松本邦夫:科学技術振興機構 シーズ発掘試験「組換え HGF による骨折・関節傷害の再生修復技術の開発」 1,700 千円
4. 松本邦夫:受託研究(小野薬品工業株式会社)「プロスタグランジン類の再生薬理作用における HGF の役割とメカニズムの研究」 5,180 千円

8. 特記事項

社会活動

日本国際賞(JAPAN PRIZE)審査部会委員(2010年3月31日から1年間)

学会活動

日本癌学会(評議員)

日本再生医療学会(評議員)

日本炎症・再生医学会(評議員)

肝細胞研究会(世話人)

遺伝子医療研究会(世話人)

肝再生研究会(世話人)

新聞報道

1. 「全身の筋肉動かなくなる難病 ALS 新薬臨床試験へ」2011年7月9日 日本経済新聞
2. 「脊髄損傷新薬 近く臨床試験」2011年3月5日 読売新聞
3. 「臓器再生物質の働き応用 骨折完治 早める薬」2009年7月30日 北國新聞
4. 「肺がん再発に治療薬 イレッサと併用で効果」2009年12月30日 北國新聞
5. 「肺がんイレッサ 再発防ぐ併用薬」2009年11月16日 日本経済新聞
6. 「下肢潰瘍薬の治験を開始」2008年12月3日 日本経済新聞
7. 「再生物質 HGF 急性腎不全治療に光」2008年11月21日 北國新聞
8. 「急性腎不全根本治療薬 米で治験許可」2008年10月30日 日経産業新聞
9. 「肺がん再発の関与因子確認」2008年9月20日 北國新聞

産学連携・社会貢献

- ・ クリングルファーマ株式会社（役員/Chief Scientific Officer）
- ・ 金沢大学公開講座「がん研究の最前線・第4回 - がん分子標的バイオ医薬の発見と開発の最前線」（金沢市/金沢大学サテライトプラザ）2012年5月
- ・ 金沢大学公開講座「がん研究の最前線・第6回 - がん分子標的バイオ医薬の発見と開発の最前線」（金沢市/金沢大学サテライトプラザ）2011年6月
- ・ 金沢大学公開講座「がん研究の最前線・第4回 - がん分子標的バイオ医薬の発見と開発の最前線」（金沢市/金沢大学サテライトプラザ）2010年6月