

がん分子標的医療開発プログラム 腫瘍内科学研究分野

1. 研究スタッフ

常勤

教 授	矢野 聖二	2007年4月～現在
准教授	安本 和生	2012年4月～現在 (講師 2002年4月～2012年3月)
講 師	大坪 公士郎	2005年4月～現在 (助教 2001年4月～2005年3月)
	山田 忠明	2012年4月～現在 (助教 2008年4月～2012年3月)
助 教	山下 要	2007年4月～現在
	毛利 久継	2004年4月～現在
	竹内 伸司	2009年4月～現在
	衣斐 寛倫	2012年6月～現在
医 員	南條 成輝	2011年4月～現在
	石川 大輔	2011年8月～現在
特任助手	北 賢二	2011年4月～現在 (研究員 2009年11月～2011年3月)

非常勤

博士研究員	王 健	2007年6月～2010年10月
	李 チ	2007年6月～2011年3月
	佐野 峻子	2011年4月～現在
研究員	Peter Genev	2009年10月～2010年3月
	金 鉄峰	2010年9月～2011年8月

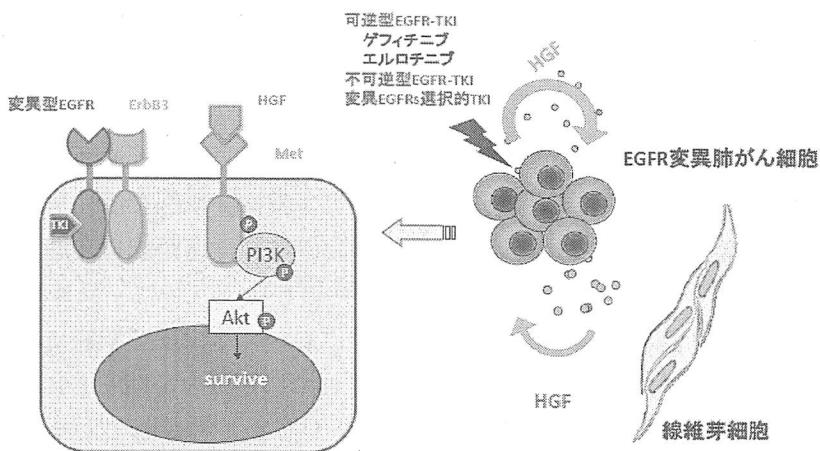
2. 研究の概要

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、肺がん、胸膜中皮腫、胰がん、胃がんについて、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。特にわが国のがん死亡原因第1位の肺がんにおいて、EGFR変異を有し肝細胞増殖因子(HGF)による EGFR（上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI：ゲフィチニブやエルロチニブ）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。

3. 主な研究成果

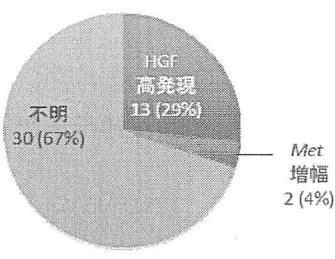
- 1) HGF による肺がんの EGFR-TKI 耐性機構の発見：EGFR-TKI に高い感受性を示す EGFR 変異肺がんにおいて、チロシンキナーゼ受容体 Met のリガンドである HGF が、Met に結合することにより下流の PI3K/Akt 経路を活性化し、EGFR-TKI 耐性を誘導することを明らかにした。HGF は肺がん細胞のみならず線維芽細胞などの間質（微小環境）からも産生されるが、いずれから産生された場合でも

EGFR-TKI 耐性を誘導した。さらに、HGF は Met に結合しアダプター蛋白である Gab1 を介して PI3K/Akt 経路を活性化し、肺がん細胞の VEGF 産生を増強することで血管新生も促進した。また、EGFR に共有結合する不可逆型 EGFR-TKI や変異 EGFR 選択的 TKI に対しても HGF は耐性を誘導することが明らかとなった。

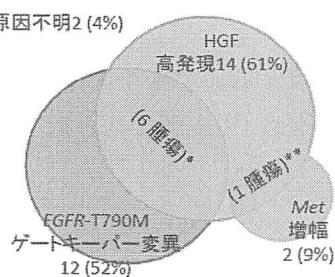


2) HGF による耐性の臨床的頻度の同定：HGF による耐性の臨床的意義を検討するため、12 施設の共同研究として日本人 EGFR 変異肺がん症例において EGFR-TKI 耐性を示した症例の組織中の HGF, T790M, Met 増幅の頻度を解析した。獲得耐性を示した 23 腫瘍のうち、HGF 高発現は 14 例（61%）、T790M は 12 例（52%）、Met 増幅は 2 例(9%)に認められ、HGF 高発現が最も高頻度に検出された。一方、EGFR 変異を有するにもかかわらず EGFR-TKI が奏効しなかった 45 腫瘍において、HGF 高発現は 13 例（29%）、T790M は 0 例（0%）、Met 增幅は 2 例(4%)に認められ、HGF 高発現が最も高頻度に検出されることが明らかになった。よって、HGF は、EGFR-TKI の獲得耐性のみならず自然耐性をも誘導し、少なくとも今回の日本人 EGFR 変異肺がん症例においては最も頻度の高い耐性因子であり、臨床的にも重要な EGFR-TKI 耐性因子であるとともに耐性克服の治療標的となることが明らかとなった。

A. 自然耐性(N=45)



B. 獲得耐性(N=23)



3) HGF の肺がんにおける抗 EGFR 抗体および ALK 阻害薬耐性の誘導：HGF

が、EGFR 変異の有無にかかわらず肺がんのセツキシマブ耐性を誘導することを明らかにした。また、HGF や EGFR リガンドが、EML4-ALK 肺がんの ALK 阻害薬耐性を誘導することを明らかにした。HGF は腫瘍内線維芽細胞が高発現する場合があり、線維芽細胞の産生する HGF によりセツキシマブ耐性誘導されることが *in vitro* および *in vivo* で示されたことから、HGF を阻害することにより肺がんにおけるセツキシマブ治療の効果を強化できる可能性が示唆された。

- 4) 胸膜中皮腫の進展の分子機構解明：胸膜中皮腫の同所移植モデルを用い、中皮腫細胞が産生する FGF-2 や PDGF-AA が間質の線維芽細胞を活性化し、活性化された線維芽細胞が HGF を産生して中皮腫細胞の増殖や運動能を亢進するという悪性サイトカインサイクルが存在することを見出した。さらに、兵庫県立尼崎病院との共同研究で、胸膜中皮腫症例の腫瘍組織においても中皮腫組織において FGF-2 や PDGF-AA、HGF が多くの症例で高発現されていることを明らかにした。以上の成果から、中皮腫において悪性サイトカインサイクルの遮断により治療効果を強化できる可能性が示唆された。
- 5) 胃がん腹膜播種の分子機構解明：胃がん腹膜播種モデルにおいて、がん細胞と微小環境を構成する間質細胞が EGFR と EGFR リガンド (amphiregulin, HB-EGF) および Met と HGF 経路の活性化を介して腫瘍進展させており、これらの因子が治療標的となることを明らかにした。

4. 今後の研究目標

- 1) HGF による EGFR-TKI 耐性肺がん症例の実用的な診断法を確立する。さらに、HGF-Met 経路の阻害薬を用いた新たな耐性克服薬を開発する。
- 2) EML4-ALK 肺がんにおいても、ALK 阻害薬耐性の分子機構をさらに検討し明らかにするとともに、耐性克服治療法を確立する。
- 3) *in vivo* イメージングを用いた肺がんの脳転移および骨転移モデルを確立し、分子機構解析および治療法開発を推進する。
- 4) 胸膜中皮腫に対する血管新生因子や新規がん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) 膀胱がんや胃がん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。

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

金沢大学附属病院呼吸器外科と協力し、220 例を超える肺がん手術組織を凍結保存しがん組織バンクを構築している。また、国内の多施設との共同研究として EGFR-TKI 耐性を示した肺がん症例の組織を集積し、臨床検体を用いた耐性因子の解析を多くの研究施設との共同研究として推進している。

6. 研究業績

原著論文

1. Nakagawa T, Takeuchi S, Yamada T, Nanjo S, Ishikawa D, Sano T, Kita 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.
2. Uramoto H, Yamada T, Yano S, Kondo N, Hasegawa S, Tanaka F. Prognostic value of acquired resistance-related molecules in Japanese patients with NSCLC treated with an EGFR-TKI. *Anticancer Res*, in press.
3. Uramoto T, Yano S, Tanaka F. T790M is associated with a favorable prognosis in Japanese patients treated with an EGFR-TKI. *Lung Cancer*, in press (Letter to the Editor).
4. 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*, Jul 9, 2012. [Epub ahead of print].
5. Yamada T, Takeuchi S, Nakade J, Kita K, Nakagawa T, Nanjo S, Nakamura T, Matsumoto K, Soda M, Mano H, Yano S. Paracrine receptor activation by microenvironment triggers bypass survival signals and ALK inhibitor-resistance in EML4-ALK lung cancer cells. *Clin Cancer Res*, 18:3592-602, 2012.
6. 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 Thorac Oncol*, 7:1078-85, 2012.
7. Wang W, Li Q, Takeuchi S, Yamada T, Koizumi H, Nakamura T, Matsumoto K, Mukaida N, Nishioka Y, Sone S, Uenaka T, Yano S. E7050, a Met kinase inhibitor, reverses three different mechanisms of hepatocyte growth factor-induced resistance to tyrosine kinase inhibitors in *EGFR* mutant lung cancer cells. *Clin Cancer Res*, 18:1663-71, 2012.

8. 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 Thorac Oncol*, 7:272-80, 2012.
9. Okada G, Watanabe H, Ohtsubo K, Mouri H, Yamaguchi Y, Motoo Y, Sawabu N. Multiple factors influencing the release of hTERT mRNA from pancreatic cancer cell lines during in vitro culture. *Cell Biol Int*, 36:545-53, 2012.
10. 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*, 17:2260-9, 2011.
11. Yasumoto K, Yamada T, Kawashima A, Wang W, Li Q, Donev IS, Tacheuchi S, Mouri H, Yamashita K, Ohtsubo K, Yano S. The EGFR ligands amphiregulin and heparin-binding EGF-like growth factor promote peritoneal carcinomatosis in CXCR4-expressing gastric cancer. *Clin Cancer Res*, 17:3619-30, 2011.
12. Li Q, Wang W, Yamada T, Matsumoto 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 malignant cytokine network. *Am J Pathol*, 179: 1483-93, 2011.
13. Yano S, Yamada T, Takeuchi S, Tachibana K, Minami Y, Yatabe Y, Mitsudomi T, Tanaka H, Kimura T, Kudoh S, Nokihara H, Ohe Y, Yokota J, Uramoto U, Yasumoto Y, Kiura K, Higashiyama M, Oda M, Saito H, Yoshida J, Kondoh K, Noguchi M. Hepatocyte growth factor expression in EGFR mutant lung cancer with intrinsic and acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors in a Japanese cohort. *J Thorac Oncol*, 6:2011-7, 2011.
14. Yamada T, Bando H, Takeuchi S, Kita K, Li Q, Wang W, Akinaga S, Nishioka Y, Sone S, Yano S. Genetically engineered humanized anti-ganglioside GM2 antibody against multiple organ metastasis produced by GM2 expressing small cell lung cancer. *Cancer Sci*, 102:2157-63, 2011.
15. Tomimoto H, Hanibuchi M, Ogushi F, Okano Y, Shinohara T, Doi H, Yamamoto A, Takeuchi E, Yamamoto A, Azuma M, Tada H, Kanematsu T, Kakiuchi S, Goto H, Yano S, Nishioka Y, Sone S. A multi-institutional phase II study of combination chemotherapy with S-1 plus cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Oncology Letter*, 2: 465-70, 2011.
16. Sano T, Takahashi M, Nozaki T, Takahashi Y, Tamura M, Nashimoto M. Expanding the

utility of heptamer-type sgRNA for TRUE gene silencing. *Biochem Biophys Res Commun*, 416:427-32, 2011.

17. Tanaka S, Nakada M, Hayashi Y, Nakada S, Kitamura-Sawada S, Furuyama N, Suzuki T, Kamide T, Hayashi Y, Yano S, Hamada JI. Epithelioid glioblastoma changed to typical glioblastoma -the methylation status of MGMT promoter and 5-ALA fluorescence -. *Brain Tumor Pathol*, 28:59-64, 2011.
18. Tanaka H, Kimura T, Kudoh S, Mitsuoka S, Watanabe T, Suzumura T, Tachibana K, Noguchi M, Yano S, Hirata K. Reaction of plasma hepatocyte growth factor level in lung cancer patients treated with EGFR-TKIs. *Int J Cancer*, 126:1410-6, 2011.
19. Shiirevnyamba A, Takahashi T, Shan H, Ogawa H, Yano S, Kanayama H, Izumi K, Uehara H. Enhancement of osteoclastogenic activity in osteolytic prostate cancer cells by physical contact with osteoblasts. *Br J Cancer*, 104:505-13, 2011.
20. Ogino H, Hanibuchi M, Kakiuchi S, Trung Van The, Goto H, Ikuta K, Yamada T, Uehara H, Tsuruoka A, Uenaka T, Wang W, Li Q, Takeuchi S, Yano S, Nishioka Y, Sone S. E7080 suppresses hematogenous multiple organ metastases of lung cancer cells with nonmutated epidermal growth factor receptor. *Mol Cancer Ther*, 10:1218-28, 2011.
21. Yamada T, Matsumoto K, Wang W, Li Q, Nishioka 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*, 16:174-83, 2010.
22. Sakaguchi S, Goto H, Hanibuchi M, Otsuka S, Ogino H, Kakiuchi S, Uehara H, Yano S, Nishioka Y, Sone S. Gender difference in bone metastasis of human small cell lung cancer, SBC-5 cells in natural killer-cell depleted severe combined immunodeficient mice. *Clin Exp Metastasis*, 27:351-9, 2010.
23. Yamada T, Ohtsubo K, Izumi K, Takeuchi S, Mouri H, Yamashita K, Yasumoto K, Ghenev P, Kitagawa S, Yano S. Metastatic renal cell carcinoma complicated with diffuse alveolar hemorrhage: a rare adverse effect of sunitinib. *Int J Clin Oncol*, 15:638-41, 2010.
24. Izumi K, Narimoto K, Sugimoto K, Kobori Y, Maeda Y, Mizokami A, Koh E, Yamada T, Yano S, Namiki M. The role of percutaneous needle biopsy in differentiation of renal tumors. *Jpn J Clin Oncol*, 40:1081-6, 2010.
25. Kanematsu T, Hanibuchi M, Tomimoto H, Sakiyakma S, Kenzaki K, Kondo K, Bando H, Haku T, Yoneda K, Hirose T, Toyoda Y, Goto H, Sakaguchi S, Kinoshita K, Azuma M, Kakiuchi S, Kishi J, Azuma M, Tada H, Sumitomo M, Nishioka Y, Yano S, Sone S.

Epidemiological and clinical features of lung cancer patients from 1999 to 2009 in Tokushima Prefecture of Japan. *J Med Invest*, 57:326-33, 2010.

26. Yamada T, Muguruma H, Yano S, Ikuta K, Ogino H, Kakiuchi S, Hanibuchi M, Uehara H, Nishioka Y, Sone S. Intensification therapy of anti-parathyroid hormone-related protein antibody combined with zoledronic acid for bone metastasis of small cell lung cancer cells in severe combined immunodeficient mice. *Mol Cancer Ther*, 8:119-26, 2009.
27. Ikuta K, Yano S, Trung VT, 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*, 15:7229-37, 2009.
28. Otsuka S, Hanibuchi M, Ikuta K, Yano S, Goto H, Ogino H, Yamada T, Kakiuchi S, Nishioka Y, Takahashi T, Sone S. A bone metastasis model with osteolytic and osteoblastic properties of human lung cancer ACC-LC-319/bone2 in natural killer cell-depleted severe combined immunodeficient mice. *Oncol Res*, 17:581-91, 2009.
29. 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. *Clin Cancer Res*, 15:6630-8, 2009.
30. 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 case with relapsed small cell carcinoma of the prostate complicated with meningeal carcinomatosis. *Int J Clin Oncol*, 14:468-72, 2009.
31. 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*, 48:1651-6, 2009.
32. Ogino H, Yano S, Kakiuchi S, Muguruma H, Ikuta K, Uehara H, Tsuchida K, Sugino H, Sone S. Follistatin suppresses the production of experimental multiple-organ metastasis by small cell lung cancer cells in NK cell-depleted SCID mice. *Clin Cancer Res*, 14:660-7, 2008.
33. Ogino H, Yano S, Kakiuchi S, Yamada T, Ikuta K, Nakataki E, Goto H, Nishioka Y, Ryan A, Sone S. Novel dual targeting strategy with vandetanib induces tumor cell apoptosis and inhibits angiogenesis in malignant pleural mesothelioma cells expressing RET oncogenic

rearrangement. *Cancer Letter*, 265:55-66, 2008.

34. Yamada T, Yano S, Ogino H, Ikuta K, Kakiuchi S, Hanibuchi M, Taniguchi, Sekido Y, Sone S. Lysophosphatidic acid stimulated proliferation and motility of malignant pleural mesothelioma cells through LPA receptors, LPA₁ and LPA₂. *Cancer Sci*, 99: 1603-10, 2008.
35. 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 cells with EGF receptor mutations. *Cancer Res*, 68:9479-87, 2008.

著書・総説など

1. Yano S, Takeuchi S, Nakagawa T, Yamada T. Ligand-triggered resistance to molecular targeted drugs in lung cancer: roles of HGF and EGFR ligands. *Cancer Sci*, Mar 21, 2012. [Epub ahead of print].
2. Yano S, Li Q, Wang W, Yamada T, Takeuchi S, Nakataki E, Ogino H, Goto H, Nishioka Y, Sone S. Antiangiogenic therapy for malignant mesothelioma. *Front Biosci*, 16:740-8, 2011.
3. Koizumi K, Kato S, Sakurai H, Hashimoto I, Yasumoto K, and Saiki I. Therapeutics target of CXCR4 and its downstream in peritoneal carcinomatosis of gastric cancer. *Front Biosci*, 269-76, 2012.
4. Yano S, Wang W, Li Q, Yamada T, Takeuchi S, Matsumoto K, Nishioka Y, Sone S. HGF-MET in resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. Hepatocyte growth factor and its receptor signaling and the therapeutic implications. *Curr Signal Transd T*, 6: 228-33, 2011.
5. Yasumoto K, Yano S. The molecular mechanisms of gastric cancer metastasis: Role of the chemokine receptor CXCR4 and its ligand CXCR12 in peritoneal carcinomatosis. Recent advances in metastasis of gastrointestinal cancers. Ed. Kuniyasu H and Kitadai Y. Transworld Research Network, Keraka India, 2011.
6. 矢野聖二. 肺がんの分子標的薬の耐性機構. *Annual Review 呼吸器* 2011: 44-9, 2011.
7. 矢野聖二. 肺がんの分子標的治療の現状と今後の展望. *日本臨床内科医会会誌*, 25 : 611-5, 2011.
8. 矢野聖二. がん遺伝子研究の治療的な意義. *呼吸*, 30:3-8, 2011.

9. 矢野聖二. 進行・再発非小細胞肺癌に対する血管新生阻害剤アバスチン. 呼吸, 30 : 365-70, 2011.
10. 矢野聖二. EGFR-TKI 耐性メカニズムと克服の試み. 呼吸器内科, 19 : 389-96, 2011.
11. 矢野聖二. 秒進分歩の分子標的治療. 実験医学(増), 29 : 148-52, 2011.
12. 矢野聖二. EGFR チロシンキナーゼ阻害薬—肺癌への著効と耐性克服への戦略. 実験医学(増), 29 : 203-8, 2011.
13. 毛利久継、矢野聖二. 消化器癌化学療法の副作用対策 3 腎毒性. 消化器癌化学療法, 315-7, 2011.
14. 山田忠明、矢野聖二. EGFR 阻害薬 (ゲフィチニブなど). がん生物学イラストレイテッド, 304-9, 2011.
15. 竹内伸司、矢野聖二. 分子標的剤の現状 呼吸器腫瘍における血管新生抑制療法. Biotherapy, 25:834-41, 2011.
16. 矢野聖二. EGFR 遺伝子変異非小細胞肺癌と EGFR-TKI 耐性克服の戦略. 最新医学, 65:356-362, 2010.
17. 矢野聖二. HGF/MET シグナルによる EGFR-TKI 阻害薬耐性. 呼吸器内科, 17:283-288, 2010.
18. 矢野聖二、大坪公士郎、毛利久継. VEGF/VEGFR 阻害薬. The Liver Cancer Journal, 2:213-218, 2010.
19. 矢野聖二. 至適な分子標的を決定するために必要な前臨床試験. 腫瘍内科, 6:179-184, 2010.
20. 矢野聖二、毛利久継、山下要、山田忠明、竹内伸司、大坪公士郎、安本和生. 血管新生抑制療法の臨床的エビデンスと今後の課題. 細胞工学, 29:1119-1123, 2010.
21. 矢野聖二. EGFR-TKI の耐性とその克服に関する研究の展開. Jpn J Cancer Chemother, 37:1463-1446, 2010.
22. 矢野聖二. 肺の領域. Surgery Frontier, 17:44-48, 2010.
23. 安本和生. 転移性胃癌の頻度. 日本医事新報社, 4479; 95-97, 2010.
24. 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.
25. 山田忠明、矢野聖二. 転移・微小環境 がんの分子標的と治療薬事典, 178-191, 2010.
 26. 竹内伸司、矢野聖二. 肺癌薬物用法に伴うリスク管理. 呼吸と循環, 58:765-775, 2010.
 27. 竹内伸司、矢野聖二. 血管研究と血管治療. 実験医学 (増), 28 : 208-213, 2010.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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 腫瘍, 245-246, 2009.
 35. 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 腫瘍, 260-261, 2009 .
 36. 矢野聖二. 転移性肺腫瘍 今日の治療指針 2010, 52: 254-255, 2010.
 37. 矢野聖二. 浸潤と転移. 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版, 38-41, 2009.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.

41. 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.
42. 矢野聖二. 癌細胞の転移・浸潤機構. 日本臨床, 67(増 1) : 95-99, 2009.
43. 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 日本内科学会雑誌, 98:51-57, 2009.
44. 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.
45. 曽根三郎、矢野聖二. 胸膜腫瘍. 新臨床内科学 第 9 版, 149, 2009.
46. 矢野聖二. VEGF ノックアウトマウス, 分子呼吸病, 12 : 76-79, 2008.
47. 矢野聖二. VEGF 日本臨床, 66 増 6 : 82-86, 2008.
48. 山田忠明、矢野聖二. 転移性肺腫瘍への対応, 日本医師会雑誌特別号, 137 : 256-257, 2008.
49. 安本和生 : 胃癌腹膜播種発症への CXCR4 の関与, 胃癌—基礎・臨床研究のアップデーター 日本臨床, 66 (増 5):127-130, 2008.
50. 大坪公士郎、岡井 高、土山智也、毛利久継、渡邊弘之、澤武紀雄. 慢性脾炎の診断における超音波内視鏡の有用性. Gastroenterol Endosc, 50:1093-1098, 2008.
51. 渡邊弘之、大坪公士郎、岡田源作、毛利久継、山口泰志、澤武紀雄. 脳液の分子生物学的検討による脾腫瘍へのアプローチ. 脳と脳, 29:757-762, 2008.
52. 山下要、山田忠明、笠原寿郎、矢野聖二 : 外来化学療法の現状と課題. 呼吸と循環, 1245-1248, 2008.
53. 山下要、川上和之、源 利成 : Wnt/β-カテニンシグナル制御破綻の新しい分子メカニズム-大腸がん医療との関連-. Biotherapy, 287-295, 2008.

主な学会発表など

国内学会発表

1. 毛利久継、竹内伸司、山田忠明、大坪公士郎、山下 要、安本和生、池田博子、矢野聖二. 男性乳癌が疑われた HER2 強陽性の原発不明癌に対し、trastuzumab 併用化学療法が奏効した 1 例. 第 108 回日本内科学会総会 (東京) 2011 年 4 月
2. 山田忠明、竹内伸司、橋啓盛、野口雅之、矢野聖二. EGFR 活性型変異陽性非小細胞肺癌の EGFR-TKI 耐性腫瘍における HGF 発現の検討. 第 51 回日本呼吸器学会

総会（東京）2011年4月

3. 山田忠明、小泉瞳、南條成輝、竹内伸司、矢野聖二. Hsp90 阻害剤は、HGF による EGFR 遺伝子変異陽性肺がんの薬剤耐性を克服する. 第 11 回日本分子生物学会春季シンポジウム（金沢）2011 年 5 月
4. 安本和生、山田忠明、川島篤弘、矢野聖二. CXCR4 ならびに EGF リガンドを標的とした新規胃癌標的治療法の開発. 第 11 回日本分子生物学会春季シンポジウム（金沢）2011 年 5 月
5. 大坪公士郎、竹内伸司、山田忠明、毛利久継、山下 要、安本和生、田島秀浩、中川原寿俊、北川裕久、萱原正都、太田哲生、蒲田敏文、松井 修、向 宗徳、佐々木素子、中沼安二、牧本和生、矢野聖二. 超音波内視鏡下穿刺術 (EUS-FNA) にて診断した脾同時性多発癌の一剖検例. 第 97 回日本消化器病学会総会（東京）2011 年 5 月
6. 小泉瞳、山田忠明、矢野聖二. Hsp90 阻害剤は、HGF による EGFR 陽性肺がんの薬剤耐性を克服する. 第 15 回日本がん分子標的治療学会（東京）2011 年 6 月
7. 安本和生、山田忠明、川島篤弘、矢野聖二. 腹膜播種がん微小環境からみた新規標的分子阻害による腫瘍制御. 第 20 回日本がん転移学会学術集会・総会（浜松）2010 年 7 月
8. 山田忠明、坂東英明、竹内伸司、秋永士朗、矢野聖二. ヒト化抗ガングリオシド GM2 抗体による小細胞肺癌多臓器転移の抑制効果. 第 20 回日本がん転移学会学術集会（浜松）2011 年 6 月
9. 山下 要、山田忠明、安本和生、矢野聖二. 急速な増大を伴う骨髄癌腫症の一例. 第 20 回日本がん転移学会学術集会総会（浜松）2011 年 6 月
10. 安本和生、山下 要、川島篤弘. ケモカイン CXCR4 発現胃癌による癌性腹膜炎発症機序の分子生物学的解明ならびに標的治療法の開発. 第 66 回日本消化器外科学会総会（名古屋）2011 年 7 月
11. 矢野聖二. HGF-triggered EGFR-TKI resistance in EGFR mutant lung cancer. 第 9 回日本臨床腫瘍学会学術集会（横浜）2011 年 7 月
12. 安本和生、竹内伸司、山田忠明、毛利久継、山下 要、大坪公士郎、矢野聖二. 結合織性後腹膜浸潤から発症した稀な再発胃癌の 1 例. 第 9 回日本臨床腫瘍学会学術集会（横浜）2011 年 7 月

13. 毛利久継、竹内伸司、山田忠明、大坪公士郎、山下 要、安本和生、鈴木潮人、矢野聖二. 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）を合併した原発不明低分化型神経内分泌癌の1例. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会（横浜）2011年7月
14. 山田忠明、矢野聖二. Treatment for EGFR mutant lung cancer. 第9回日本臨床腫瘍学会学術総会（横浜）2011年7月
15. 山田忠明、李チ、王偉、竹内伸司、岩切章太郎、糸井和美、矢野聖二. Analysis of tumor immunoreactivity for FGF-2, PDGF-AA, and HGF in malignant pleural mesothelioma patients. 第9回日本臨床腫瘍学会学術総会（横浜）2011年7月
16. 矢野聖二. EGFR ligands induce resistance to ALK inhibitors in EML4-ALK lung cancer cells. 第70回日本癌学会学術総会（名古屋）2011年10月
17. 安本和生、山田忠明、川島篤弘、矢野聖二. EGF リガンド (HB-EGF、Amphiregulin) は胃癌性腹膜炎形成に深く関与する 第70回日本癌学会学術総会（名古屋）2011年10月
18. 山田忠明、矢野聖二. HGF/MET is a novel therapeutic target for EGFR-TKI resistant lung cancer. 第70回日本癌学会総会（名古屋）2011年10月
19. 竹内伸司、王偉、李チ、山田忠明、Ivan S 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. Dual inhibition of Met kinase and angiogenesis to overcome HGF-induced EGFR-TKI resistance in EGFR mutant lung cancer. 第70回日本癌学会学術総会（名古屋）2011年10月
20. 大坪公士郎、毛利久継、山下 要、安本和生、北川裕久、太田哲生、蒲田敏文、松井 修、池田博子、矢野聖二. 超音波内視鏡(EUS)による胰管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)の壁在結節描出能に関する検討. 第82回日本消化内視鏡学会総会（福岡）2011年10月
21. 毛利久継、山田忠明、竹内伸司、大坪公士郎、山下 要、安本和生、向 宗徳、矢野聖二. Humoral hypercalcemia of malignancy (HHM)を合併した進行胰癌の1例. 第53回日本消化器病学会大会（福岡）2011年10月
22. 矢野聖二. がん転移のメカニズム. 第49回日本癌治療学会学術集会（名古屋）2011年10月
23. 矢野聖二. Receptor ligand-triggered resistance to molecular targeted drugs in lung cancer. 第52回日本肺癌学会総会（大阪）2011年11月

24. 山田忠明、竹内伸司、南條成輝、曾田学、間野博明、矢野聖二. EML4-ALK 肺がんにおける ALK 阻害薬耐性：EGFR リガンドによる新規耐性機構. 第 52 回日本肺癌学会総会（大阪）2011 年 11 月
25. 南條成輝、秦 明登、加地玲子、藤田史郎、竹内伸司、山田忠明、矢野聖二、片上信之. 非小細胞肺癌における EGFR-TKI 使用後の中枢神経系での獲得耐性に関する検討. 第 52 回日本肺癌学会総会（大阪）2011 年 11 月
26. 大坪公士郎、竹内伸司、山田忠明、毛利久継、山下 要、安本和生、渡邊弘之、池田博子、中沼安二、矢野聖二. 原発不明がんとして GEM/CDDP 療法が奏功し、剖検にて肺癌と確定診断された 1 例. 第 8 回日本臨床腫瘍学会学術集会（東京）2010 年 3 月
27. 毛利久継、竹内伸司、山田忠明、大坪公士郎、山下要、安本和生、矢野聖二. 未治療原発不明癌に対する CBDCA・TXT 併用化学療法の検討. 第 8 回日本臨床腫瘍学会学術集会（東京）2010 年 3 月
28. 山田忠明、竹内伸司、毛利久継、大坪公士郎、山下要、安本和生、矢野聖二. 当科における原発不明癌のプラチナ・タキサン併用化学療法の検討. 第 107 回日本内科学会総会・講演会（東京）2010 年 4 月
29. 大坪公士郎. 原発不明癌として GEM/CDDP 療法が奏功し、剖検にて肺癌と確定診断された 1 例. 第 96 回日本消化器病学会総会（新潟）2010 年 4 月
30. 山田忠明、ドネブ イワン シュテレブ、王偉、李チ、竹内伸司、矢野聖二. EGFR 遺伝子変異 T790M を有する肺腺癌細胞株に対する PI-3 キナーゼ阻害剤の抗腫瘍効果 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会（京都）2010 年 4 月
31. 矢野聖二. 肺がんの EGFR-TKI 耐性の分子機構と克服に向けた試み. 第 14 回日本がん分子標的治療学会学術集会・総会（東京）2010 年 7 月
32. 安本和生. 胃癌癌性腹膜炎成立への EGFR リガンド、HBEGF と Amphiregulin の関与. 第 19 回日本がん転移学会学術集会（金沢）2010 年 7 月
33. 王偉. Novel gefitinib resistance mechanism and its therapeutic strategy for lung adenocarcinoma with EGF gefitinib resistance mechanism and its therapeutic strategy for lung adenocarcinoma with EGF receptor activating mutations. 第 19 回日本がん転移学会学術集会・総会（金沢）2010 年 7 月
34. 山田忠明. 非小細胞肺癌における EGFR-TKI 耐性の機構機構解明と克服の戦略. 第 19 回日本がん転移学会学術集会・総会（金沢）2010 年 7 月

35. 山田忠明、矢野聖二. 非小細胞肺癌における HGF による EGFR-TKI 耐性機構の克服. 第 5 回肺癌分子病態研究会（東京）2010 年 9 月
36. 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 回日本癌学会学術総会（大阪）2010 年 9 月
37. ドネブ イワン シュテレブ、山田忠明、竹内伸司、松本邦夫、矢守隆、西岡安彦、曾根三郎、矢野聖二. PI3K 阻害は、EGFR 活性型変異を有する肺癌の HGF によるゲフィチニブ耐性機構を克服する. 第 69 回日本癌学会学術総会（大阪）2010 年 9 月
38. 矢野聖二 EGFR 肺がんのチロシンキナーゼ阻害薬耐性と治療戦略. 第 69 回日本癌学会学術総会（大阪）2010 年 9 月
39. 安本和生 胃癌性腹膜炎形成における EGFR リガンド (HB-EGF, amphiregulin) の果たす役割. 第 69 回日本癌学会学術総会（大阪）2010 年 9 月
40. 安本和生 CXCR4 と EGFR/EGFR リガンドを標的とした胃癌腹膜播種標的治療法の開発. 第 52 回日本消化器病学会大会（横浜）2010 年 10 月
41. 大坪公士郎、竹内伸司、山田忠明、毛利久継、山下要、安本和生、山田圭輔、蒲田敏文、松井修、矢野聖二. 難治性疼痛を合併した脾癌の背景因子に関する検討. 第 52 回日本消化器病学会大会（横浜）2010 年 10 月
42. 矢野聖二. EGFR 遺伝子変異陽性肺がんにおける EGFR-TKI 耐性の克服. 第 48 回日本癌治療学会学術集会（京都）2010 年 10 月
43. 毛利久継. 当科における悪性胆道狭窄に対する内視鏡治療の現況. 第 48 回日本癌治療学会学術集会（京都）2010 年 10 月
44. 矢野聖二. マルチキナーゼ阻害薬を用いた胸膜中皮腫の薬物治療. 第 51 回日本肺癌学会総会（広島）2010 年 11 月
45. 山田忠明、竹内伸司、毛利久継、大坪公士郎、山下要、矢野聖二. 当センターにおけるベバシズマブ併用化学療法の使用経験. 第 51 回日本肺癌学会総会（広島）2010 年 11 月
46. 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 EGFR mutations. (大阪) 2009年1月

47. 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. 第7回日本臨床腫瘍学会学術集会（名古屋）2009年3月
48. 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. 第7回日本臨床腫瘍学会学術集会（名古屋）2009年3月
49. 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. 第95回日本消化器病学会総会（札幌）2009年5月
50. 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テント治療中に発症した肺胞出血の1症例. 第49回日本呼吸器学会学術講演会（東京）2009年6月
51. 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. 第49回日本呼吸器学会学術講演会（東京）2009年6月
52. 安本和生、山田忠明、矢野聖二. 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. 第13回日本がん分子標的治療学会学術集会（徳島）2009年6月
53. 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. 第13回日本がん分子標的治療学会学術集会（徳島）2009年6月
54. 矢野聖二. 肺がんの分子標的薬耐性と微小環境. 第13回日本がん分子標的治療学会学術集会（徳島）2009年6月.
55. 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. 第13回日本がん分子標的治療学会学術集会（徳島）2009年6月
56. 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. 第64回日本消化器外科学会総会（大阪）2009年7月

57. 王 偉、李 埠、山田 忠明、矢野聖二. Stromal fibroblasts induce resistance of lung cancer to EGFR tyrosine kinase inhibitors. 第 18 回日本がん転移学会学術集会・総会（旭川）2009 年 7 月
58. 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. 第 68 回日本癌学会学術総会（横浜）2009 年 10 月
59. 矢野聖二 Hepatocyte growth factor as an inducer of EGFR-TKI resistance in lung cancer harboring EGFR activating mutations. 第 68 回日本癌学会学術総会（横浜）2009 年 10 月
60. 山田忠明、矢野聖二 EGFR 変異と EGFR-TKI:耐性克服の治療戦略. 第 68 回日本癌学会学術総会（横浜）2009 年 10 月
61. 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. 第 68 回日本癌学会学術総会（横浜）2009 年 10 月
62. 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. 第 47 回日本癌治療学会学術集会（横浜）2009 年 10 月
63. 矢野聖二. がんプロネットによるがん専門医療人養成. 第 47 回日本癌治療学会学術集会（横浜）2009 年 10 月
64. 山田忠明. 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. 第 47 回日本癌治療学会学術集会（横浜）2009 年 10 月
65. 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肺癌に対する化学放射線療法の研究. 第 47 回日本癌治療学会学術集会（横浜）2009 年 10 月
66. 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. 第 50 回日本肺癌学会総会（東京）2009 年 11 月
67. 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. 第 50 回日本肺癌学会総会（東京）2009 年 11 月
68. 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. 第 50 回日本肺癌学会総会 (東京) 2009 年 11 月

69. 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. 第 50 回日本肺癌学会総会 (東京) 2009 年 11 月
70. 矢野聖二. マウスモデルによる肺癌多臓器転移の分子機構解析. 第 97 回日本病理学会総会 (金沢) 2008 年 5 月
71. 矢野聖二. Respiratory year in review: 肺がんの分子標的治療. 第 48 回日本呼吸器学会総会 (神戸) 2008 年 6 月
72. 山田忠明、他. Zoledronate 及び抗 PTHrP 中和抗体による骨転移抑制効果の検討. 第 48 回日本呼吸器学会総会 (神戸) 2008 年 6 月
73. 矢野聖二. EGFR-TKI 耐性. 第 23 回日本肺癌学会ワークショップ (名古屋) 2008 年 7 月
74. 李 チ、王 偉、矢野聖二、埴淵昌毅、西岡安彦、曾根三郎. VEGF 低発現性胸膜中皮腫に対する分子標的治療の試み. 第 17 回日本がん転移学会総会 (鹿児島) 2008 年 7 月
75. EUS による早期慢性胰炎診断へのアプローチ 大坪公士郎、土山智也、毛利久継、渡邊弘之、矢野聖二. 第 76 回日本消化器内視鏡学会総会 (東京) 2008 年 10 月
76. 安本和生. Role of CXCR4/CXCL12 axis and EGFR ligands in peritoneal carcinomatosis of gastric cancer. 第 67 回日本癌学会 (名古屋) 2008 年 10 月
77. 毛利久継、山田忠明、大坪公士郎、他. 当科における原発不明癌症例の検討. 第 46 回日本癌治療学会総会 (名古屋) 2008 年 10 月
78. 山田忠明、他. The role of lysophosphatidic acid (LPA) through its receptors, LPA1 and LPA2, in malignant mesothelioma cells. 第 67 回日本癌学会総会 (名古屋) 2008 年 10 月
79. 矢野聖二、山田忠明、埴淵昌毅、柿内聰司、西岡安彦、光富徹哉、谷田部恭、曾根三郎. 肝細胞増殖因子(HGF)は EGFR 活性型遺伝子変異を有する肺腺癌のゲフィチニブ耐性を誘導する. 第 49 回日本肺癌学会総会 (北九州) 2008 年 11 月

国際学会発表

1. Ohtsubo, K, Donev IS, Yamada T, Takeuchi S, Yano S. PI3K inhibition to overcome HGF-mediated resistance to EGFR-TKIs in EGFR mutant lung cancer. American Association for Cancer Research (AACR), Special Conference, (San Francisco), Feb, 2011.
2. Yano S, Donev IS, Wang W, Li Q, Takeuchi S, Yamada T. Transient PI3K inhibition induces apoptosis and overcomes HGF-mediated resistance to EGFR-TKIs in EGFR mutant lung cancer. American Association for Cancer Research (AACR), 102nd Annual Meeting, (Orland), Apr, 2011.
3. Yasumoto K, Yamada T, Kawashima A, Yano S. The EGFR ligands amphiregulin and HB-EGF promote peritoneal carcinomatosis in gastric cancer. JSICR-MMCB 2011, (Osaka), May, 2011.
4. Yano S, Yamada T, Takeuchi S, Tachibana K, Minami Y, Yatabe Y, Mitsudomi T, Tanaka H, Kimura T, Kudoh S, Nokihara H, Ohe Y, Yokota J, Uramoto H, Yasumoto K, Kiura K, Higashiyama M, Oda M, Saito H, Yoshida J, Kondoh K, Noguchi M. Hepatocyte growth factor expression in EGFR mutant lung cancer with intrinsic and acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors in a Japanese cohort. 2011 American Society of Clinical Oncology (ASCO), Annual Meeting, (Chicago), Jun, 2011.
5. Yano S, Donev IS, Yamada T, Takeuchi S, Matsumoto K. PI3K inhibitors, PI-103, GDC-0941, and BEZ235, overcome HGF-mediated resistance to EGFR-TKIs in EGFR mutant lung cancer. 14th World Conference on Lung Cancer, (Amsterdam), Jul, 2011.
6. Yano S, Wang W, Takeuchi S, Yamada T. Therapeutic effect of HGF inhibitors against HGF-induced EGFR-TKI resistance in lung cancer harboring EGFR mutations. American Association for Cancer Research (AACR), 101st Annual Meeting, (Washington DC), Apr, 2010.
7. Yamada T, Matsumoto K, Donev IS, Nishioka Y, Sekido Y, Sone S, Yano S. Hepatocyte growth factor induces resistance to an irreversible epidermal growth factor receptor inhibitor in EGFR-T790M mutant lung cancer. American Association for Cancer Research (AACR), 101st Annual Meeting, (Washington DC), Apr, 2010.
8. Wang W, Li Q, Yano S, Nishioka Y, Sone S. The therapeutic efficacy of anti-vascular endothelial growth factor antibody, bevacizumab, and pemetrexed against orthotopically implanted human pleural mesothelioma cells in severe combined immunodeficient mice. The 10th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group, (Kyoto), Aug, 2010.

9. Li Q, Wang W, Yamada T, Nishioka Y, Sone S, Yano S. Pleural mesothelioma instigates tumor associated fibroblasts to promote progression via malignant cytokine network. The 10th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group, (Kyoto), Aug, 2010.
10. Koushiro Ohtsubo, Hiroyuki Watanabe, Hisatsugu Mouri, Shinji Takeuchi, Tadaaki Yamada, Kaname Yamashita, Kazuo Yasumoto, Seiji Yano. Upper Gastrointestinal Lesions in the Patients with Pancreatic Cancer. Joint Meeting of International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010, (Fukuoka), Jul, 2010.
11. Yano S. Novel gefitinib resistance mechanism and its therapeutic strategy for lung adenocarcinoma with EGF receptor activating mutations. International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa 2009, (Kanazawa), Feb, 2009.
12. Wang W. Stromal Fibroblasts induce resistance of lung cancer to EGFR tyrosine kinase inhibitors. 2009 Asia-Pacific Conference of Tumor Biology and Medicine, (Xian), Oct, 2009.
13. Yano S. HGF induces resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung cancer with EGFR activating mutations. The 14th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology, (Seoul), Nov, 2009.
14. Yano S. Therapeutic strategy targeting angiogenic factors against pleural mesothelioma. The US.-Japan cooperative cancer research program workshop 2008, (Kyoto), Mar, 2008.
15. Yano S. Novel gefitinib-resistance mechanism and its therapeutic strategy for lung adenocarcinoma with EGF receptor activating mutations. The 13th Japan-Korea cancer research workshop, (Daejon), Dec, 2008.

特許

1. 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

7. 外部資金受け入れ状況

2012 年度

1. 矢野聖二：文部科学省 次世代がん研究「分子標的薬の感受性・耐性を規定する新

- たな分子機構の解明」 研究代表者 20,000 (千円)
2. 矢野聖二：日本学術振興会 新学術領域研究（研究領域提案型）「呼吸器悪性腫瘍の微小環境の特性を標的とした新規制御法の開発」 11,000 (千円)
3. 矢野聖二：医薬基盤研究所 保健医療分野における基礎研究推進事業「中皮腫の進展におけるAggrusの関与を解明する研究」 8,500 (千円)
4. 矢野聖二：日本学術振興会 基盤研究（B）「肺がんの転移と分子標的薬耐性を克服する統合的研究」 7,400 (千円)
5. 安本和生：日本学術振興会 基盤研究（C）「HGF/c-MET axisとHB-EGFを標的とした胃癌標的治療法の開発」 1,100 (千円)
6. 山田忠明：日本学術振興会 若手研究（B）「新規足場蛋白Aki1を標的としたEGFR 遺伝子変異肺癌の制御法開発」 1,500 (千円)
7. 毛利久継：日本学術振興会 挑戦的萌芽研究 「ゾレドロネート投与と発熱およびサイトカイン産生に関する検討」 1,000 (千円)
8. 竹内伸司：日本学術振興会 若手研究（B）「Rasシグナル活性化変異を有する原発性肺癌を標的とした新規治療法の開発」 1,200 (千円)
9. 矢野聖二：厚生労働省 がん研究助成金 東北大学加齢医学研究所・佐藤班「腫瘍脈管系を標的としたがん浸潤転移とがん幹細胞制御法の確立」 1,500 (千円)
10. 北 賢二：挑戦的萌芽研究 日本学術振興会「肺癌脳転移の Metastasis initiating cell を同定する研究」 1,200 (千円)
11. 矢野聖二：共同研究（大鵬薬品工業）「肺がんにおける EGFR-TKI の耐性機構の解明」 4,762 (千円)
12. 矢野聖二：共同研究（エーザイ）「肺癌領域におけるエーザイ品を中心とした新たな治療戦略・レジメ開発」 1,420 (千円)
13. 矢野聖二：共同研究（協和発酵キリン）「抗 GM₂ 抗体の活性評価」 95.3 (千円)

2011 年度

1. 矢野聖二：文部科学省 次世代がん研究「分子標的薬の感受性・耐性を規定する新たな分子機構の解明」 研究代表者 18,000（千円）
2. 矢野聖二：日本学術振興会 新学術領域研究（研究領域提案型）「呼吸器悪性腫瘍の微小環境の特性を標的とした新規制御法の開発」 10,900（千円）
3. 矢野聖二：医薬基盤研究所 保健医療分野における基礎研究推進事業「中皮腫の進展における Aggrus の関与を解明する研究」 10,000（千円）
4. 矢野聖二：日本学術振興会 基盤研究（B）「HGF による EGFR 活性型変異陽性肺癌の分子標的薬耐性を克服する個別化医療開発」 3,000（千円）
5. 安本和生：日本学術振興会 基盤研究（C）「HGF/c-MET axis と HB-EGF を標的とした胃癌標的治療法の開発」 1,700（千円）
6. 山田忠明：日本学術振興会 若手研究（B）「新規足場蛋白 Aki1 を標的とした EGFR 遺伝子変異肺癌の制御法開発」 1,700（千円）
7. 毛利久継：日本学術振興会 挑戦的萌芽研究 「ゾレドロネート投与と発熱およびサイトカイン産生に関する検討」 1,200（千円）
8. 竹内伸司：日本学術振興会 若手研究（B）「Ras シグナル活性化変異を有する原発性肺癌を標的とした新規治療法の開発」 2,100（千円）
9. 矢野聖二：厚生労働省 がん研究助成金 東北大学加齢医学研究所・佐藤班「腫瘍脈管系を標的としたがん浸潤転移とがん幹細胞制御法の確立」 1,000（千円）
10. 矢野聖二：共同研究（大鵬薬品工業）「肺がんにおける EGFR-TKI の耐性機構の解明」 4,762（千円）
11. 矢野聖二：共同研究（エーザイ）「肺癌領域におけるエーザイ品を中心とした新たな治療戦略・レジメ開発」 1,420（千円）
12. 矢野聖二：共同研究（特殊免疫研究所）「肺がんの EGFR-TKI 治療の効果予測における血液中 HGF および関連因子測定の意義を検討する研究」 1,420（千円）
13. 矢野聖二：共同研究（協和発酵キリン）「抗 GM₂抗体の活性評価」 476.2（千円）

2010 年度

1. 矢野聖二：日本学術振興会 新学術領域研究（研究領域提案型）「呼吸器悪性腫瘍の微小環境の特性を標的とした新規制御法の開発」 18,000（千円）

2. 矢野聖二：医薬基盤研究所 保健医療分野における基礎研究推進事業「中皮腫の進展における Aggrus の関与を解明する研究」13,000（千円）
3. 矢野聖二：日本学術振興会 基盤研究（B）「HGF による EGFR 活性型変異陽性肺癌の分子標的薬耐性を克服する個別化医療開発」4,600（千円）
4. 安本和生：日本学術振興会 基盤研究（C）「CXCR4/CXCL12 と HB-EGF を標的とした胃がん標的治療の開発」1,000（千円）
5. 王 偉：日本学術振興会 若手研究（B）「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」1,200（千円）
6. 矢野聖二：厚生労働省 がん研究助成金 東北大学加齢医学研究所・佐藤班「腫瘍脈管系を標的としたがん浸潤転移とがん幹細胞制御法の確立」1,000（千円）
7. 矢野聖二：受託研究（エーザイ）「E7050 による肺癌の EGFR-TKI 耐性克服」2,000（千円）
8. 矢野聖二：共同研究（大鵬薬品工業）「肺がんにおける EGFR-TKI の耐性機構の解明」4,762（千円）

2009 年度

1. 矢野聖二：日本学術振興会 基盤研究（B）「HGF による EGFR 活性型変異陽性肺癌の分子標的薬耐性を克服する個別化医療開発」4,600（千円）
2. 矢野聖二：医薬基盤研究所 保健医療分野における基礎研究推進事業「中皮腫の進展における Aggrus の関与を解明する研究」15,000（千円）
3. 安本和生：日本学術振興会 基盤研究（C）「CXCR4/CXCL12 と HB-EGF を標的とした胃がん標的治療の開発」1,000（千円）
4. 矢野聖二：科学研究費補助金 特定領域研究「肺癌転移の臓器微小環境特性から見た分子標的治療法の開発」2,000（千円）
5. 矢野聖二：受託研究（エーザイ）「E7050 による肺癌の EGFR-TKI 耐性克服」3,000（千円）
6. 矢野聖二：共同研究（大鵬薬品工業）「肺がんにおける EGFR-TKI の耐性機構の解明」2,000（千円）

7. 矢野聖二：第 23 回北國がん研究振興財団助成金「肺癌の個別化医療開発に向けた薬剤感受性予測のバイオマーカーを同定する研究」2,000（千円）
8. 矢野聖二：小林がん学術振興会研究助成金「肝細胞増殖因子を標的とした上皮成長因子受容体阻害薬耐性の克服に向けた橋渡し研究」1,000（千円）

2008 年度

1. 矢野聖二：日本学術振興会 基盤研究（C）「胸膜中皮腫に著効を示す VEGF 受容体阻害薬の真の標的分子同定と治療への応用」1,600（千円）
2. 安本和生：日本学術振興会 基盤研究（C）「CXCR4/CXCL12 と HB-EGF を標的とした胃がん標的治療の開発」1,000（千円）
3. 矢野聖二：科学研究費補助金 特定領域研究「肺癌転移の臓器微小環境特性から見た分子標的治療法の開発」3,000（千円）
4. 矢野聖二：厚生労働省 がん研究助成金 筑波大学・野口班「肺がんの要因と病態に関する研究」1,300（千円）
5. 矢野聖二：受託研究（エーザイ）「E7050 による肺癌の EGFR-TKI 耐性克服」1,000（千円）

8. 特記事項

受賞

1. 安本和生 2011 年 第 20 回日本癌病態治療研究会奨励研究賞
2. 山田忠明 2011 年 平成 22 年度日本がん分子標的治療学会研究奨励賞
3. 竹内伸司 2011 年 第 61 回日本呼吸器学会 International Session Award
4. 矢野聖二 2010 年 平成 22 年度日本肺癌学会 篠井・河合賞
5. 李 チ 2010 年 第 60 回日本呼吸器学会 International Session Award
6. 山田忠明 2009 年 第 13 回日本がん分子標的治療学会 若手研究者特別賞
7. 山下 要 2009 年 第 47 回日本癌治療学会学術集会 優秀演題賞
8. 王 偉 2009 年 第 18 回日本がん転移学会 優秀演題賞
9. 李 チ 2008 年 第 17 回日本がん転移学会 優秀演題賞

新聞報道

2012年6月12日 北國新聞「肺がん新薬 活用度アップ」

2009年12月30日 北國新聞「肺がん再発に治療薬」

2009年11月16日 日本経済新聞「肺がん薬イレッサ：再発防ぐ併用薬」

2008年9月17日 北國新聞「肺がんに金沢発の治療」