

がん分子標的医療開発プログラム

腫瘍内科研究分野

<研究スタッフ>

教授	矢野 聖二	講師	山田 忠明
准教授	安本 和生	助教	毛利 久継
講師	大坪 公士郎	助教	衣斐 寛倫
助教	山下 要	医員	石川 大輔
助教	竹内 伸司		
医員	南條 成輝		
特任助手	北 賢二		
博士研究員	佐野 峻子	博士研究員	福田 康二
大学院生	中川 学之	大学院生	中出 順也
大学院生	ZHAO LU		
事務補佐員	岡本 恵子	事務補佐員	堂林 淳子

【研究概要】

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、膵がん、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、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：イレッサやタルセバ）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医療の中核として、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。

<2012年の研究成果、進捗状況>

1. HGFは、1) Met/PI3K/Aktの活性化によるEGFR-TKI耐性の誘導、2) Met遺伝子増幅細胞の増殖によるEGFR-TKI耐性の促進、3) T790Mに起因する耐性克服薬である不可逆型EGFR-TKI耐性の誘導という、3つの異なる機構でEGFR変異肺がんのEGFR-TKI耐性を誘導する。Met阻害薬であるE7050がHGFによる3つの耐性機構を阻害することを明らかにした。また、変異EGFR選択的TKIとE7050の併用療法はT790M、Met増幅、HGFいずれによる耐性も解除することや、Hsp90阻害薬は単独でもHGFによる耐性を制御しうることを報告した。（中川、佐野、石川、竹内、山田、矢野）
2. 本年日本でEML4-ALK肺がんに対し認可されたALK阻害薬クリゾチニブも、獲得耐性が生じることが臨床的問題となっている。ALK二次的変異によるクリゾチニブ耐性を克服する第2世代の選択的ALK阻害薬に対しても、いずれ耐性が生じることが容易に想像される。第2世代ALK阻害薬の耐性を宿主由来のEGFRリガンドやHGFが誘導することを明らかにした。また、EGFR阻害薬やMet阻害薬により、それぞれの耐性が解除できることを示した。（山田、竹内、中川、南條、

北, 矢野)

3. HGF が EGFR 変異肺がんからの VEGF 産生を増強し, 血管新生を促進することにより, EGFR-TKI 耐性化させるとともに進展を促進していることを明らかにした。さらに, Met および VEGFR-2 阻害活性を有する E7050 が, HGF による血管新生と EGFR-TKI 耐性を阻害し, EGFR 変異肺がんにおいて EGFR-TKI の治療効果を増強することを報告した。(竹内, 中川, 佐野, 山田, 北, 矢野)
4. T790M による EGFR-TKI 耐性の治療標的として, EGFR 選択的足場蛋白である Aki-1 に着目し, EGFR 変異肺がんにおいては Aki-1 が恒常的に EGFR に会合し, Akt を介した生存シグナル伝達に寄与していることを明らかにした。さらに, Aki-1 のノックダウンにより, T790M により EGFR-TKI 耐性となった EGFR 変異肺がんの増殖を抑制できることを *in vitro* および *in vivo* のモデルで明らかにした。(山田, 中川, 南條, 竹内, 北, 矢野)
5. 進行膵癌に対し, ジェムザール+TS-1 併用(GS)療法とジェムザール単独(G)療法の治療効果を検討する多施設共同臨床第2相試験(117例)に施設別第5位となる5症例を登録し, GS療法が奏効率(28.3% vs 6.8%), 病勢制御率(64.2% vs 44.1%), 全生存期間(13.7ヶ月 vs 8.0ヶ月)においてG療法より有意に優れていることを報告した。(毛利, 大坪, 山下, 安本, 矢野)

<今後の計画>

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。
2. BIM 遺伝子多型による EGFR-TKI 耐性を克服する治療法を開発する。
3. 金沢大学附属病院呼吸器外科と協力し, 240 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がん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。
4. *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。
5. 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。
6. 膵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。
7. 骨転移治療薬であるゾレドロネートによる発熱を予測する実用的な検査法を確立する。
8. 原発不明がんの初回化学療法および二次化学療法の有効性を検証する多施設共同臨床試験を実施する。

【 研究業績 】

< 発表論文 >

原著論文

(研究室主体)

1. Nakagawa T, Takeuchi S, Yamada T, Ebi H, Sano T, Nanjo S, Ishikawa D, Sato M, Hasegawa Y, Sekido Y, Yano S. EGFR-TKI resistance due to BIM polymorphism can be circumvented by in combination with HDAC inhibition. **Cancer Res** 2013 ; 73(8):2428-34.
2. Sano T, Takeuchi S, Nakagawa T, Ishikawa D, Nanjo S, Yamada T, Nakamura T, Matsumoto K, Yano S. Novel PI3K-mTOR inhibitor, BEZ235, circumvents erlotinib-resistance of EGFR mutant lung cancer cells triggering by HGF. **Int J Cancer** 2013 ;133(2):505-13.
3. Wang W, Li Q, Takeuchi S, Yamada T, Koizumi H, Nakamura T, Matsumoto K, Mukaida N, Nishioka Y, Sone S, Nakagawa T, 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** 2012 ; 18(6):1663-71.
4. 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** 2012 ; 18(13):3592-602.
5. Takeuchi S, Wang W, Li Q, Yamada T, Kita K, Donev IS, Nakamura T, Matsumoto K, Shimizu E, Nishioka Y, Sone S, Nakagawa T, 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** 2012;181(3):1034-43.
6. Ohtsubo K, Watanabe H, Mouri H, Yamashita K, Yasumoto K, Yano S. Endoscopic findings of upper gastrointestinal lesions in patients with pancreatic cancer. **JOP** 2012;13(4):420-6.
7. 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 for overcoming erlotinib resistance in EGFR mutant lung cancer. **Mol Cancer Ther** 2012;11(10):2149-57.

8. Yamada T, Takeuchi S, Fujita N, Nakamura A, Wang W, Li Q, Oda M, Mitsudomi T, Yatabe Y, Sekido Y, Yoshida J, Higashiyama M, Noguchi M, Uehara H, Nishioka Y, Sone S, Yano S. Akt kinase-interacting protein1, a novel therapeutic target for lung cancer with EGFR activating and gatekeeper mutations. **Oncogene** [Epub ahead of print]
9. 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** 2012; 7(7): 1078-85.
10. 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** 2012; 7(2):272-80.
11. 山田忠明, 大坪公士郎, 石川大輔, 南條成輝, 竹内伸司, 毛利久継, 山下要, 安本和生, 矢野聖二. Gefitinibが有効であった上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異陽性原発不明癌の1症例. **癌と化学療法** 2012; 39(8):1291-4.
12. 山下要, 石川大輔, 南條成輝, 竹内伸司, 山田忠明, 毛利久継, 大坪公士郎, 安本和生, 熊谷将史, 上田善道, 矢野聖二. Cisplatin/Irinotecan併用療法が有効であった大腸原発小細胞癌, 多発肝転移の1例. **癌と化学療法** 2012; 39(9):1427-30.

(共同研究)

1. 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** 2012; 32(9):3785-90.
2. Kurai J, Chikumi H, Hashimoto K, Takata M, Sako T, Yamaguchi K, Kinoshita N, Watanabe M, Touge H, Makino H, Igishi T, Hamada H, Yano S, Shimizu E. Therapeutic antitumor efficacy of anti-epidermal growth factor receptor antibody, cetuximab, against malignant pleural mesothelioma. **Int J Oncol** 2012; 41(5):1610-8.
3. Nishi T, Kawabata Y, Hari Y, Imaoka H, Ishikawa N, Yano S, Maruyama R, Tajima Y. A case of pancreatic neuroendocrine tumor in a patient with neurofibromatosis-1. **World J Surg Oncol** 2012; 10(1):153.
4. Uramoto H, Yano S, Tanaka F. T790M is associated with a favorable prognosis in Japanese patients treated with an EGFR-TKI. **Lung Cancer** 2012; 76(1):129-30.
5. Ozaka M, Matsumura Y, Ishii H, Omuro Y, Itoi T, Mouri H, Hanada K, Kimura Y, Maetani I, Okabe Y, Tani M, Ikeda T, Hijioka S, Watanabe R, Ohoka S, Hirose Y, Suyama

- M, Egawa N, Sofuni A, Ikari T, Nakajima T. Randomized phase II study of gemcitabine and S-1 combination versus gemcitabine alone in the treatment of unresectable advanced pancreatic cancer (Japan Clinical Cancer Research Organization PC-01 study). **Cancer Chemother Pharmacol** 2012; 69(5):1197-204.
6. 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 in in vitro culture. **Cell Biol Int** 2012;36(6):545-53.
 7. Tajima H, Ohta T, Shinbashi H, Hirose A, Tsukada T, Okamoto K, Nakanuma S, Sakai S, Furukawa H, Makino I, Nakamura K, Hayashi H, Oyama K, Inokuchi M, Nakagawara H, Miyashita T, Fujita H, Takamura H, Ninomiya I, Kitagawa H, Fushida S, Fujimura T, Mouri H, Ohtsubo K. Successful treatment of unresectable gallbladder cancer with low-dose paclitaxel as palliative chemotherapy after failure of gemcitabine and oral S-1: A case report. **Oncol Lett** 2012; 4(6):1281-4.
 8. Corcoran RB*, Ebi H*, Turke AB, Coffee EM, Nishino M, Cogdill AP, Brown RD, Della Pelle P, Dias-Santagata D, Hung KE, Flaherty KT, Piris A, Wargo JA, Settleman J, Mino-Kenudson M, Engelman JA. EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. **Cancer Discovery** 2012;2(3):227-35. (*; co-first author)
 9. Chen Z, Cheng K, Walton Z, Wang Y, Ebi H, Shimamura T, Liu Y, Tupper T, Ouyang J, Li J, Gao P, Woo MS, Xu C, Yanagita M, Altabef A, Wang S, Lee C, Nakada Y, Peña CG, Sun Y, Franchetti Y, Yao C, Saur A, Cameron MD, Nishino M, Hayes DN, Wilkerson MD, Roberts PJ, Lee CB, Bardeesy N, Butaney M, Chirieac LR, Costa DB, Jackman D, Sharpless NE, Castrillon DH, Demetri GD, Jänne PA, Pandolfi PP, Cantley LC, Kung AL, Engelman JA, Wong KK. A murine lung cancer co-clinical trial identifies genetic modifiers of therapeutic response. **Nature** 2012; 483(7391):613-7.
 10. Corcoran RB, Cheng KA, Hata AN, Faber AC, Ebi H, Coffee EM, Greninger P, Brown RD, Godfrey JT, Cohoon TJ, Song Y, Lifshits E, Hung KE, Shioda T, Dias-Santagata D, Singh A, Settleman J, Benes CH, Mino-Kenudson M, Wong KK, Engelman JA. Synthetic lethal interaction of combined BCL-XL and MEK inhibition promotes tumor regressions in KRAS mutant cancer models. **Cancer Cell** 2012 [Epub ahead of print]
 11. Xu L, Kikuchi E, Xu C, Ebi H, Ercan D, Cheng KA, Padera R, Engelman JA, Jänne PA, Shapiro GI, Shimamura T, Wong KK. Combined EGFR/MET or EGFR/HSP90 inhibition is effective in the treatment of lung cancers codriven by mutant EGFR containing T790M and MET. **Cancer Res** 2012;72(13):3302-11.

総説

1. Yano S, Takeuchi S, Nakagawa T, Yamada T. Ligand-triggered resistance to molecular targeted drugs in lung cancer: Roles of hepatocyte growth factor and epidermal growth factor receptor ligands. **Cancer Sci** 2012; 103(7):1189-94.
2. Ebi H, Mitsudomi T. Oncogenic Driver Mutations. Chapter 5 **Lung Cancer Therapy Annual** 7,2012
3. Faber AC, Ebi H, Costa C, Engelman JA. Apoptosis in targeted therapy responses: the role of BIM. **Adv Pharmacol** 65:519-42, 2012.
4. 矢野聖二. EGFRチロシンキナーゼ阻害薬の耐性. **薬事** 54 (8) 1289-93,2012.
5. 矢野聖二. EGFR-TKI耐性の分子メカニズム. **医学のあゆみ** 240 (13) : 1065-72,2012.
6. 大坪公士郎, 北川裕久, 蒲田敏文. 膵癌診断における超音波内視鏡 (endoscopic ultrasonography: EUS) の役割. **画像と病理の対比から学ぶ膵癌診療アトラス** 41-69, 2012.
7. 毛利久継, 矢野聖二. 蛋白尿. **作用軽減化 新薬開発** : 160-3,2012.
8. 山田忠明. 非小細胞肺癌におけるHGFによるEGFR阻害薬耐性の機構解明とその克服. **金沢大学十全医学会雑誌** 121(1) : 18-22,2012.
9. 山田忠明, 矢野聖二. 肺癌の治療—非小細胞肺癌の化学療法,分子標的薬の進歩;耐性克服と新たな治療ターゲット.「**Mebio**」**肺癌治療 2012** 29(7) : 71-77,2012.
10. 山田忠明, 矢野聖二. がんのheterogeneity—分子標的薬耐性から見た肺癌のheterogeneity. **実験医学** 31(1) 33-38,2013.
11. 衣斐寛倫. Oncogene addictionとnon-oncogene addiction. **がん分子標的治療** 10(3):180-187,2012.
12. 衣斐寛倫, 光富徹哉. 腺癌の分子標的治療について : EGFR変異およびALK陽性肺癌の診断と標的治療. **臨床と病理** 30(5),2012.
13. 衣斐寛倫, 光富徹哉. 肺癌 術後補助化学療法が適応となる症例と,期待される効果 (特集 術後補助化学療法 : 臨床現場ではどう行われているのか) -- (がん種毎にみた術後補助化学療法の施行規準と使用レジメン) **臨床腫瘍プラクティス** 8(1): 8-11,2012.
14. 南條成輝, 山田忠明, 竹内伸司, 矢野聖二. 血管新生阻害薬による胸水マネージ

メント. 分子呼吸器病 16(1) 68-71,2012.

15. 中川学之, 矢野聖二. 新たな標的となる遺伝子とその変異, 新薬 HGF/Metを標的とした分子標的薬の現状. 最新医学 (67) : 1465-74,2012.

<学会発表・国内>

1. 第 109 回日本内科学会総会・講演会 毛利久継, 石川大輔, 南條成輝, 竹内伸司, 山田忠明, 大坪公士郎, 山下 要, 安本和生, 矢野聖二. 原発不明癌に対する CBDCA/TXT併用化学療法 of 検討. 2012 年 4 月 京都
2. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会 山田忠明. HGFによるEGFR変異陽性肺がんの薬剤耐性に対するHsp90 阻害薬の治療効果. 2012 年 4 月 神戸
3. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会 南條成輝. 遷延性・慢性咳嗽コルセットによる鎮咳野効果の多施設共同第 2 相試験. 2012 年 4 月 神戸
4. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会 当センターにおけるBevacizumab治療の使用経験. 石川大輔, 山田忠明, 南條成輝, 竹内伸司, 毛利久継, 大坪公士郎, 山下 要, 安本和生, 矢野聖二. 2012 年 4 月 神戸
5. 第 48 回日本腹部救急医学会総会 大坪公士郎, 毛利久継, 山下 要, 安本和生, 永井圭一, 南哲弥, 蒲田敏文, 松井 修, 西川昌志, 矢野聖二. CTにて出血源を特定し, IVRにて止血しえた大腸憩室出血の 1 例. 2012 年 3 月 金沢
6. 第 35 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会 南條成輝, 佐野峻子, 竹内伸司, 山田忠明, 矢野聖二. 気管支鏡細胞診微量検体におけるNested RT-PCR法を用いた EML4-ALK融合遺伝子の検出. 2012 年 5 月 東京
7. 第 43 回日本膵臓学会大会 大坪公士郎. 非アルコール性早期慢性膵炎における超音波内視鏡 (EUS) による診断と臨床的検討. 2012 年 6 月 山形
8. 第 16 回日本がん分子標的治療学会 山田忠明, 竹内伸司, 中川学之, 南條成輝, 間野博行, 矢野聖二. EML4-ALK肺がんの肝細胞増殖因子による新たなALK阻害薬耐性機構. 2012 年 6 月 北九州
9. 第 16 回日本がん分子標的治療学会 竹内伸司, 矢野聖二. 分子標的薬に対する側副経路活性化による耐性メカニズム. 2012 年 6 月 北九州
10. 第 16 回日本がん分子標的治療学会 石川大輔, 竹内伸司, 佐野峻子, 中川学之, 山田忠明, 松本邦夫, 矢野聖二. mTOR阻害薬は, EGFR変異陽性肺癌でのHGFによ

るEGFR-TKI耐性を克服する. 2012年6月 北九州

11. 第16回日本がん分子標的治療学会 佐野峻子, 竹内伸司, 石川大輔, 中川学之, 山田忠明, 松本邦夫, 矢野聖二. PI3K/mTOR阻害薬BEZ235によるEGFR遺伝子変異肺がん細胞におけるHGF誘導性薬剤耐性の克服効果. 2012年6月 北九州
12. 第21回日本がん転移学会学術集会・総会 安本和生, 山田忠明, 矢野聖二. 腹膜播種がん微小環境からみた臓器特異的転移機序の解析並びに新規標的分子阻害. 2012年7月 広島
13. 第21回日本がん転移学会学術集会・総会 南條成輝, 山田忠明, 竹内伸司, 矢野聖二. 非小細胞肺癌におけるHGFによる抗EGFR抗体感受性. 2012年7月 広島
14. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会 矢野聖二. Molecular mechanisms of EGFR-TKI resistance and strategy with HGF-Met inhibitors to overcome the resistance. 2012年7月 大阪
15. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会 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. 骨髄機能低下を伴う進行再発大腸癌に対してCapecitabine + Bevacizumab 療法使用により重篤な合併症なく奏効が得られた2例. 2012年7月 大阪
16. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会 大坪公士郎, 石川大輔, 南條成輝, 竹内伸司, 山田忠明, 毛利久継, 山下要, 安本和生, 矢野聖二. 膵癌, 胃癌, 大腸癌の同時性3重複癌に対するS-1が奏功し, 膵外分泌不全による吸収不良症候群にパンクレリパーゼが著効した1例. 2012年7月 大阪
17. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会 山田忠明, 矢野聖二. The resistance to EGFR-TKIs in lung cancer. 2012年7月 大阪
18. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会 衣斐寛倫. EGFR-mediated re-actoin of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF mutant colorectal cancers to RAF inhibition. 2012年7月 大阪
19. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会 中川学之, 竹内伸司, 山田忠明, 矢野聖二. Met kinase inhibitor E7050 reverses three different mechanisms of hepatocyte growth factor-induced tyrosine kinase inhibitor resistance in EGFR mutant lung cancer. 2012年7月 大阪
20. 第71回日本癌学会学術集会 矢野聖二. Ligand-stimulated receptor activation as novel targets to overcome resistance to molecular targeted drugs in lung cancer. 2012年9月 札幌

21. 第 71 回日本癌学会学術集会 安本和生, 山田忠明, 川島篤弘, Lu Zhao, 矢野聖二. EGFR ligands promote peritoneal carcinomatosis in CXCR4-expressing gastric cancer. 2012 年 9 月 札幌
22. 第 71 回日本癌学会学術集会 山田忠明, 竹内伸司, 藤田直也, 矢野聖二. Akt kinase-interacting protein 1, a novel therapeutic target for lung cancer with EGFR activating mutations. 2012 年 9 月 札幌
23. 第 71 回日本癌学会学術集会 衣斐寛倫. EGFR activation induced by Vemurafenib contributes to its insensitivity colorectal cancers harboring BRAF mutation. 2012 年 9 月 札幌
24. 第 20 回日本消化器関連学会週間 安本和生. CXCR4 胃癌癌性腹膜炎発症機序の分子生物学的解明並びに新規標的治療法の開発. 2012 年 10 月 神戸
25. 第 20 回日本消化器関連学会週間 大坪公士郎. 膵癌における新規足場蛋白Akt kinase-interacting protein 1(Aki 1)の発現と臨床病理学的検討. 2012 年 10 月 神戸
26. 第 50 回日本癌治療学会学術集会 安本和生. XP療法が奏功した胃癌腹膜播腫の一例. 2012 年 10 月 横浜
27. 第 53 回日本肺癌学会総会 山田忠明, 竹内伸司, 中出順也, 中川学之, 南條成輝, 石川大輔, 曾田学, 間野博行, 矢野聖二. LigandによるALK肺がんのALK阻害薬耐性機構の解明とその克服. 2012 年 11 月 岡山
28. 第 53 回日本肺癌学会総会 南條成輝, 山田忠明, 竹内伸司, 矢野聖二. 次世代EGFR-TKI耐性克服における新規分子標的薬Crizotinibの有用性. 2012 年 11 月 岡山
29. 第 53 回日本肺癌学会総会 中出順也, 竹内伸司, 中川学之, 山田忠明, 矢野聖二. 新規Met/VEGFR2 阻害薬TAS-115 はEGFR変異肺癌のHGFによるEGFR-TKI耐性を克服する. 2012 年 11 月 岡山
30. 第 53 回日本肺癌学会総会 中川学之, 竹内伸司, 山田忠明, 矢野聖二. BIM遺伝子多型に起因したEGFR-TKI耐性のHDAC阻害薬との併用による克服. 2012 年 11 月 岡山

<学会発表・国際>

1. AACR-ISLAC joint conference on Molecular Origins of Lung Cancer: Biology, Therapy, and Personalized Medicine. Nakagawa T, Takeuchi S, Yamada T, Kita K, 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. 2012年1月 San Diego,USA.
2. The 16th Japanese Foundation for Cancer Research International Symposium on Cancer Chemotherapy. (JFCR-ISCC) Yamada T, Yano S. Hepatocyte growth factor induces resistance to anti-epidermal growth factor receptor antibody in lung cancer. 2012年1月 Tokyo.
 3. AACR Annual Meeting 2012. Yamada T, Koizumi H, Takeuchi S, Nakagawa T, Yano S. Heat Shock protein 90 inhibition overcomes hepatocyte growth factor-triggering resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutant lung cancer by decreasing client protein expression and angiogenesis. 2012年4月 Chicago, USA.
 4. AACR Annual Meeting 2012. Nanjo S, Yamada T, Takeuchi S, Yano S. Hepatocyte growth factor induces resistance to anti-epidermal growth factor receptor antibody in lung cancer. 2012年4月 Chicago, USA.
 5. WJOG 4th International Symposium Program. Ebi H. Resistance mechanism of EGFR-TKI. 2012年4月 Fukuoka.
 6. AACR Molecularly Targeted Therapies: Mechanisms of Resistance Conference. Yano S. Paracrine receptor activation by microenvironment triggers bypass survival signals and ALK inhibitor-resistance in EML4-ALK lung cancer cells. 2012年5月 San Diego, USA
 7. 5th Asia Pacific Lung Cancer Conference.(APLCC) Yano S. Strategy to treat EGFR-TKI resistance in EGFR mutant lung cancer. 2012年11月 Fukuoka.
 8. 5th Asia Pacific Lung Cancer Conference. (APLCC) Yamada T. Paracrine receptor ligands activate bypass tracts and cause ALK inhibitor resistance in EML4-ALK lung cancer cells. 2012年11月 Fukuoka.
 9. 5th Asia Pacific Lung Cancer Conference. (APLCC) Nanjo S.
 10. S. Combined therapy with next generation EGFR inhibitor and Met kinase inhibitor for overcoming the resistance in EGFR mutant lung cancer. 2012年11月 Fukuoka.
 11. The 17th Japanese Foundation for Cancer Research International Symposium on Lung Cancer Chemotherapy. (JFCR-ISCC) Ebi H. Receptor tyrosine kinases exert dominant control over PI3K signaling in human KRAS mutant colorectal cancers. 2012年12月 Tokyo.
 12. The 17th Japanese Foundation for Cancer Research International Symposium on Lung Cancer Chemotherapy. (JFCR-ISCC) Nakagawa T, Takeuchi S, Yamada T, Yano S.

Epigenetic circumvention of EGFR-TKI resistance due to BIM deletion polymorphism by HDAC inhibitor and EGFR-TKI. 2012年12月 Tokyo.

<外部資金>

1. 次世代がん研究 文部科学省
矢野聖二
研究代表者
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 20,000 千円
2. 新学術領域 日本学術振興会
矢野聖二
研究代表者
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. 保健医療分野における基礎研究推進事業 医薬基盤研究所
矢野聖二
研究分担者
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. 基盤研究 (B) 日本学術振興会
矢野聖二
研究代表者
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. 基盤研究 (C) 日本学術振興会
安本和生
研究代表者
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. 若手研究 (B) 日本学術振興会
山田忠明
研究代表者
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. 挑戦的萌芽研究 日本学術振興会
毛利久継
研究代表者
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. 若手研究 (B) 日本学術振興会
竹内伸司
研究代表者
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. 挑戦的萌芽研究 日本学術振興会

北 賢二

研究代表者

肺癌脳転移の Metastasis initiating cell 1,200 千円

10. 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

矢野聖二

研究分担者

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

11. 共同研究 大鵬薬品工業

矢野聖二

研究代表者

肺がんにおける EGFR-TKI の耐性機構の解明 4,762 千円

12. 共同研究 エーザイ

矢野聖二

研究代表者

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. 共同研究 協和発酵キリン

矢野聖二

研究代表者

抗 GM2 抗体の活性評価 95.3 千円

<共同研究>

1. がん研究会がん化学療法センター 基礎研究部 藤田直也
「中皮腫の進展における Aggrus の関与を解明する研究」
2. 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 呼吸器・膠原病内科 西岡安彦
「悪性胸膜中皮腫に対する特異的免疫療法の開発」
3. エーザイ株式会社 上仲俊光
「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」
4. 大鵬薬品工業 宇津木照洋
「肺癌における TKI の耐性機構の解明」
5. 愛知県がんセンター 胸部外科 光富徹哉
「MET 遺伝子増幅を有する肺がんの細胞内シグナル伝達に関する研究」
6. 愛知県がんセンター 分子腫瘍部 関戸好孝
「胸膜中皮腫に対する新規分子標的治療法を開発する研究」
7. 安田女子大学薬学部薬学科生命薬学講座 柳原五吉
「胸膜中皮腫に対する新規分子標的治療法を開発する研究」
8. 兵庫県立尼崎病院呼吸器外科 糸井和美, 岩切章太郎
「胸膜中皮腫の分子標的の臨床検体における解析」

9. 協和発酵キリン
「悪性中皮腫に対する抗 GM2 抗体の活性評価」
10. 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」
11. 筑波大学医学医療系呼吸器内科 石井 幸雄
「新たなる EGFR-TKI 耐性機構としての Keap1/Nrf2 システム-その遺伝子診断や治療への応用」