

機関番号: 13301

研究種目: 基盤研究(B)

研究期間: 2008~2010

課題番号: 20390077

研究課題名(和文) 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

研究課題名(英文) Research on tissue regeneration regulated by Met/HGF receptor ON-OFF regulation

研究代表者

松本 邦夫(Matsumoto Kunio)

金沢大学・がん研究所・教授

研究者番号: 90201780

研究成果の概要(和文): HGF-Met 受容体系は肝臓を含む組織の再生を支えている。Met 受容体-Ser985 リン酸化は、Met 受容体の細胞表面から細胞内への動態制御を調節することによって、HGF 依存的 Met 活性化を OFF に制御することを明らかにした。組織の傷害・無傷性が Met-Ser985 をリン酸化・脱リン酸化することによって、Met 受容体活性化抑制を介した、過剰な再生の抑制や恒常性維持に関与すると考えられる。

研究成果の概要(英文): HGF-Met pathway participates in tissue regeneration. We found that phosphorylation of Ser985 in the Met receptor regulated dynamics and translocation of Met, thereby regulating HGF-dependent Met activation. Ser985 phosphorylation was regulated upon liver injury, in a reciprocal manner to Met activation. Phosphorylation and dephosphorylation of Met-Ser985 regulated by tissue injury and intactness may play a role to suppress over-regeneration.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	6,400,000	1,920,000	8,320,000
2009 年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
2010 年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
年度			
年度			
総計	15,200,000	4,560,000	19,760,000

研究分野: 生化学

科研費の分科・細目: 医歯薬学・基礎医学・医化学一般

キーワード: 細胞増殖因子, HGF, 組織再生, 受容体, 再生医学

## 1. 研究開始当初の背景

「なぜ組織・臓器は固有の組織形態や大きさに達した時点で過剰な増殖・再生に至ることなく再生を完了するか」、という組織再生や組織の恒常性(大きさや固有の組織形態)を維持する仕組みは多くの丹で謎である。私達は HGF (hepatocyte growth factor) が Met 受容体を介して組織化因子というべき多才な生物活性を介して肝臓、腎臓を含む複数の器官の再生・保護を担う。これまでの研究から HGF は傷害臓器の再生を促すが、

無傷臓器においてはほとんど生物活性を示さないことを見いだしている。この結果は、傷害を受けた細胞・組織においては HGF による Met 受容体の活性化が起こるのに対して、無傷組織においてはたとえ HGF が結合しても Met 受容体は OFF に抑制されていることを示唆している。

私達は 2004 年、Met 受容体の juxtamembrane 領域(Jxt 領域)に存在する Ser985 は PKC ならびにプロテインフォスファターゼ 2A によってリン酸

化/脱リン酸化の制御を受け、Ser985 がリン酸化された状態では、たとえ HGF が結合しても Met の活性化が抑制されること、すなわち Jxt 領域が Met シグナル変換能の OFF 機能に関与することを見いだした (J Biol Chem 279: 26445, 2004)。さらに、Jxt 領域を欠失する Met (□Jxt-Met) は splicing variant として天然に存在することから、Jxt 領域は重要な生理的役割を担っていると考えられる。Ser985 リン酸化を介した Met 受容体の不活性化は、再生の完了、組織の恒常性を支えるメカニズムと推定されるが、その生物学的ならびに生理学的意義は不明である。Met 受容体シグナル抑制のメカニズムと意義を解明することは、「なぜ過剰な増殖・再生に至ることなく再生を完了するか」という疑問に対する分子基盤となると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究は生化学的ならびに分子細胞生物学的手法や遺伝子改変動物を用いて、Met-Ser985 のリン酸化、Met-Jxt 領域を介した Met 受容体抑制 (OFF 機能) の詳細と生物学的意義を明らかにすること、ならびに再生制御や病態形成における Met 受容体活性抑制機能の生理的意義を明らかにすることを主たる目的とした。

## 3. 研究の方法

主に以下の実験・解析系を利用した

- 1) 初代培養肝細胞系での Met 受容体の活性化と Met-Ser985 リン酸化の生化学的解析
- 2) マウス肝再生をモデルとする、Met 受容体の活性化と Met-Ser985 リン酸化の生化学的解析
- 3) DJxt-Met ノックインマウスでの発生・再生異常の解析

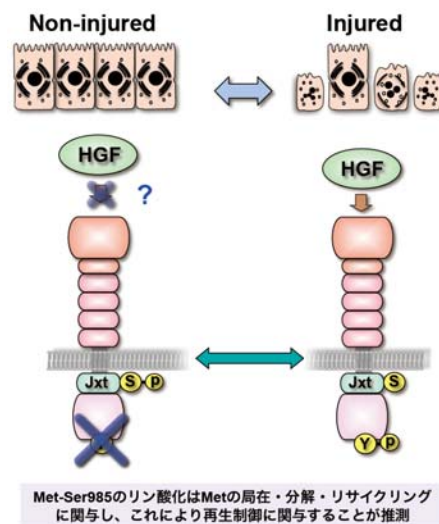
## 4. 研究成果

1) Met 受容体 Jxt 領域の生理的役割を調べるために DJxt-Met を発現するノックインマウスを作成した。相同的組換えを起こした ES 細胞からキメラマウスを作成し、キメラマウスの交配により DJxt-Met 発現マウスを作成し、本マウスでの Met 遺伝子発現や発生・再生・病理異常の有無を解析した。その結果、DJxt-Met マウスは、臓器形成不全により胎生致死あるいは生後まもなく死亡した。詳しい解析の結果、Jxt 欠損遺伝子への改変によって Met の遺伝子発現レベルが強く抑制され、HGF-Met シグナルの全身的低下に起因すると考えられた。Jxt 領域欠失 Met 発現マウス作成のため遺伝子改変用ベクターに工夫が必要であることがわかった。

2) 初代培養肝細胞系で Ser985 がリン酸化された状態では HGF に依存した Met 受容体のチロシンリン酸化が抑制されることを見出した。無傷の肝臓では Ser985 がリン酸化されている一方、CCl4 による肝傷害を引き金に Ser985 の脱リン酸化が引き起こされ、それと相反的に Met チロシン

リン酸化が引き起こされた。再生のピークを過ぎると再び Ser985 はリン酸化されることから、Met チロシンリン酸化 (活性化) と Ser985 リン酸化が概ね相反的な制御を受けることが明らかになった。初代培養肝細胞において、Met-Ser985 のリン酸化を誘導した状態では、HGF による Met 活性化が抑制され、HGF による増殖促進作用は抑制された。このとき、Ser985 がリン酸化された Met はエンドサイトーシスによって細胞表面から消失することを明らかにした。JX 領域 Ser985 リン酸化は Met 受容体の局在を制御することによって HGF 依存的 Met 活性化の制御に関与すると考えられた。

これらの結果から、Met-Jxt 領域の Ser985 リン酸化は、Met 受容体の細胞表面から細胞内への動態制御を調節することによって、HGF 依存的な Met 活性化を OFF に制御するメカニズムであり、組織の傷害や再生の完了 (組織化の再構築・無傷性) が何らかの機構で Met-Ser985 のリン酸化を制御することによって、Met 受容体の過剰な活性化の抑制、ひいては再生の完了に関与することが示唆された (図 1)。



## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 37 件)

1. [Sakai K](#), [Nakamura T](#), Kinoshita T, Nakamura T, [Matsumoto K](#). HGF-Antagonists: Structure, Activities, and Anti-cancer Approach. *Current Signal Transduction Therapy*, 6: 191-199, 2011, 査読有
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, 査読有
3. 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 (12): 1328-1335, 2011, 査読有
4. 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, 査読有
  5. 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 (8): 2260-2269, 2011, 査読有
  6. 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.
  7. Nakamura T, Sakai K, Nakamura T, Matsumoto K. Anti-cancer approach with NK4: Bivalent action and mechanisms. *Anti-Cancer Agent Med. Chem.*, 10 (1): 36-46, 2010, 査読有
  8. 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, 査読有
  9. 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, 査読有
  10. 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, 査読有
  11. Onimaru M, Ohuchida K, Mizumoto K, Nagai E, Cui L, Toma H, Takayama K, Matsumoto K, Hashizume M, Tanaka M. hTERT-promotr-dependent oncolytic adenovirus enhances the transduction and therapeutic efficacy of replication-defective adenovirus vectors in pancreatic cancer cells. *Cancer Sci.*, 101: 735-742, 2010, 査読有
  12. 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, 査読有
  13. 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, 査読有
  14. 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, 査読有
  15. 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, 査読有
  16. 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, 査読有
  17. 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, 査読有
  18. 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, 査読有
  19. 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, 査読有

20. 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, 査読有
21. 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, 査読有
22. Kubota T, Fujiwara H, Matsumura A, Taiyoh H, Ichikawa I, Okamoto K, Matsumoto M, 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, 査読有
23. Egami T, Ohuchida K, Yasui T, Mizumoto K, Onimaru M, Toma H, Sato N, Matsumoto K, Tanaka M. Up-regulation of integrin- $\beta$ 3 in radioresistant pancreatic cancer impairs adenovirus-mediated gene therapy. *Cancer Sci.* 100: 1902-1907, 2009, 査読有
24. 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, 査読有
25. 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(40): 17163-17168, 2009, 査読有
26. Wang W, Li Q, Matsumoto K, Kayano Y, Matsumoto I, Oda M, Watanabe G, Nishioka Y, Sone S, Yano S. Crosstalk to stromal fibroblasts induces resistance of lung cancer to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Clin. Cancer Res.*, 15(21): 6630-6638, 2009, 査読有
27. Matsumoto K, Nakamura T. NK4 gene therapy targeting HGF-Met and angiogenesis. *Front Biosci.*, 13: 1943-1951, 2008, 査読有
28. 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.
29. 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, 査読有
30. 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, 査読有
31. 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, 査読有
32. 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, 査読有
33. 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, 査読有
34. 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 (1): 83-94, 2008, 査読有
35. 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, 査読有
36. 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, 査読有

37. 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, 査読有

[学会発表] (計 24 件)

1. Xu Q, Fujikawa M, Nakamura T, Matsumoto K. 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・第 83 回日本生化学会合同大会、2010.12.9. 神戸ポートアイランド(兵庫県)
2. 酒井克也, 松本邦夫(他 3 名): 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・第 83 回日本生化学会合同大会、2010.12.9. 神戸ポートアイランド(兵庫県)
3. 中山瑞穂, 松本邦夫(他 4 名): 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・第 83 回日本生化学会合同大会、2010.12.8. 神戸ポートアイランド(兵庫県)
4. 矢野聖二, 松本邦夫(他 7 名): 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、2010.9.23. 大阪国際会議場(大阪府)
5. 酒井克也, 松本邦夫(他 3 名): 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、2010.9.22. 大阪国際会議場(大阪府)
6. 山田忠明, 松本邦夫, 矢野聖二(他 4 名): 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、2010.9.22. 大阪国際会議場(大阪府)
7. 松村篤, 松本邦夫, 大辻英吾(他 10 名): 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、2010.9.22. 大阪国際会議場(大阪府)
8. 鈴木芳典, 松本邦夫(他 3 名): 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、2009.10.24. 神戸ポートアイランド(兵庫県)
9. 酒井克也, 松本邦夫(他 3 名): 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、2009.10.24. 神戸ポートアイランド(兵庫県)
10. 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、2009.10.3. パシフィコ横浜(神奈川県)
11. 酒井克也, 松本邦夫(他 3 名): 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、2009.10.3. パシフィコ横浜(神奈川県)
12. 大場宏明, 松本邦夫, 大辻英吾(他 10 名): 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、2009.10.3. パシフィコ横浜(神奈川県)
13. 窪田健, 松本邦夫, 大辻英吾(他 10 名): 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、2009.10.3. パシフィコ横浜(神奈川県)
14. 松村篤, 松本邦夫, 大辻英吾(他 10 名): 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、2009.10.3. パシフィコ横浜(神奈川県)
15. 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、2009.3.18. 岡山大学(岡山県)
16. 松本邦夫(他 4 名): “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、2008.12.12. 神戸ポートアイランド(兵庫県)
17. 早田大真, 松本邦夫(他 5 名): 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同大会、2008.12.12. 神戸ポートアイランド(兵庫県)
18. 酒井克也, 松本邦夫(他 3 名): 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、2008.12.10. 神戸ポートアイランド(兵庫県)
19. 鈴木芳典, 松本邦夫(他 2 名): 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、2008.12.9. 神戸ポートアイランド(兵庫県)
20. 窪田健, 松本邦夫, 大辻英吾(他 9 名): 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、2008.10.29. 名古屋国際会議場(愛知県)
21. 鈴木芳典, 松本邦夫(他 2 名): 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、2008.10.29. 名古屋国際会議場 (愛知県)
22. 酒井克也、松本邦夫(他3名): 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、2008.10.28. 名古屋国際会議場 (愛知県)
  23. Matsumoto K. “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、2008.10.28. 名古屋国際会議場 (愛知県)
  24. Matsumoto K. “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, 2008.10.3. Meistersingerhalle Nürnberg (Germany)

[図書] (計8件)

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, in press, 2011, 査読有
2. 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.
3. 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.
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、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.
6. 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.
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.

[産業財産権]

○出願状況 (計3件)

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

種類: 特許

番号: PCT/JP2008/063021

出願年月日: 2008.7.18

国内外の別: 国内

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、松原秀憲、花田敬吾、松本邦夫

種類: 特許

番号: PCT/JP2008/068507

出願年月日: 2008.10.10

国内外の別: 国内

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

発明者: 矢野聖二、松本邦夫

権利者: 金沢大学

種類: 特許

番号: 特願 2009-78621

出願年月日: 2009.3.27

国内外の別: 国内

[その他]

[http://www.kanazawa-u.ac.jp/~ganken/shuyoudou\\_taiseigyoo/index.html](http://www.kanazawa-u.ac.jp/~ganken/shuyoudou_taiseigyoo/index.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本 邦夫 (Matsumoto Kunio)

金沢大学・がん研究所・教授

研究者番号: 90201780

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

中村 隆弘 (Nakamura Takahiro)

金沢大学・がん研究所・助教

研究者番号: 70414018

酒井 克也 (Sakai Katsuya)

金沢大学・がん研究所・助教

研究者番号: 10523318