がん分子標的医療開発プログラム

Division of Medical Oncology

腫瘍内科研究分野

Professor Seiji Yano 矢野 聖二

Lecturer Koshiro Ohtsubo 大坪 公士郎, Shinji Takeuchi 竹内 伸司 Assistant Professor Kaname Yamashita 山下 要, Akihiro Nishiyama 西山 明宏

Azusa Tanimoto 谷本 梓, Koji Fukuda 福田 康二

Yuta Adachi 足立 雄太 (2019年3月まで)

Sakiko Ohtani 大谷 咲子

Yohei Takumi 内匠 陽平 (2019年6月から)

Assistant Sachiko Arai 新井 祥子

Graduate Student Chiaki Suzuki 鈴木 千晶, Naohiro Yanagimura 柳村 尚寛

Hiroyuki Sakaguchi 坂口 裕之 (2019年4月から)

Assistant Staff Junko Dohbayashi 堂林 淳子, Tomoko Kohori 小堀 朋子

[Abstract]

Our researches focus on clarifying mechanism of targeted drug resistance and circumvention of the resistance in various types of cancers with driver oncogenes.

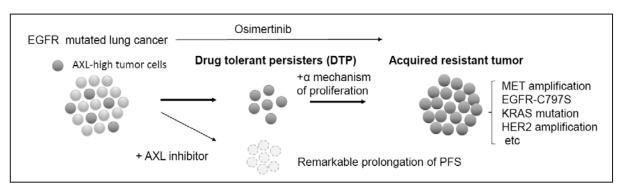
In this year, we reported a pivotal role for AXL in the intrinsic resistance of EGFR-mutated lung cancer to EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) osimertinib and the emergence of osimertinib-tolerant cells. Osimertinib stimulated AXL by inhibiting a negative feedback loop with SPRY4. Activated AXL was associated with EGFR and HER3 in maintaining cell survival and inducing the emergence of cells tolerant to osimertinib. In the EML4-ALK cancer model, we found that ALK mutation and EMT, associated with decreased expression of miR-200c and increased expression of ZEB1, can coexist as independent mechanisms of ALK-TKI resistance. Pretreatment with the histone deacetylase (HDAC) inhibitors reverted the EMT status and re-sensitized tumor cells to ALK-TKIs. HDAC inhibitor pretreatment followed by a new generation ALK inhibitor may be useful to circumvent resistance constituted by coexistence of resistance mutations and EMT in the heterogeneous tumor.

We completed two investigator initiated trials for lung cancer patients. In the phase I study of a HDAC inhibitor vorinostat with gefitinib in BIM deletion polymorphism/EGFR mutation double positive lung cancer, we demonstrated that the combined treatment preferentially induced pro-apoptotic BIM protein in the patients and recommended dose for phase II study is 400 mg vorinostat combined with 250 mg gefitinib. We also contributed Kanazawa University Hospital to be designated as a Cancer Genome Medicine Central Hospital.

<2019年の研究成果、進捗状況及び今後の計画>

1. AXL の薬剤抵抗性細胞誘導と AXL 阻害薬併用による耐性克服

分子標的薬に曝露されたがん細胞は、一部が抵抗性細胞(Drug tolerant persisters: DTP) として生存し、後に増殖を可能にする耐性因子を獲得して耐性腫瘍を形成する。AXL 高発現 EGFR 変異肺がん細胞は、オシメルチニブ(第3世代 EGFR-TKI)に曝露され EGFR/ERK 経路が阻害されると SPRY4 により抑制されていた AXL が活性化し、AKT 経路を介して生存シグナルが補われるため DTP になることを明らかにした。さらに、AXL 阻害薬の併用でオシメルチニブの治療効果を高め AXL 高発現 EGFR 変異肺がん 細胞の耐性化を防ぎうることを示した。(Nat Commun, 2019)



今後は、AXL 低発現 EGFR 変異肺がん細胞に DTP が発生する機構を解明する。

2. EMT が惹起する耐性の HDAC 阻害薬併用による克服

ALK-TKI に曝露された ALK 肺がん細胞が、腫瘍細胞の ALK 遺伝子変異と腫瘍細胞が上皮系から間葉系へと変化する上皮間葉転換(EMT)の 2 つの異なるメカニズムによって耐性化することを解明した。さらに、ALK 肺がん細胞の胸腔内移植モデルにおいて HDAC 阻害薬の治療後に ALK-TKI を投与することで、腫瘍細胞を間葉系から上皮系へと戻し ALK-TKI への耐性を克服しうることを示した。(Cancer Res, 2019)

3. BIM 遺伝子多型陽性の EGFR 変異肺がんにおける医師主導第 I 相試験

BIM 遺伝子多型陽性の EGFR 変異肺がんは、アポトーシス誘導に必要な BIM 蛋白質機能低下により EGFR-TKI 感受性が低下しているが、HDAC 阻害薬であるボリノスタットが活性型 BIM 蛋白質の発現を上昇させ EGFR-TKI 感受性を回復させることを2013 年に報告した。この基礎研究成果に基づき、BIM 遺伝子多型を有する EGFR 変異肺がん患者 12 例に対し、ボリノスタット+ゲフィチニブ併用療法の医師主導第 I相試験を行い、末梢血単核球中の活性型 BIM 蛋白質が上昇することを確認した。さらに、併用療法の安全性を確認し、第 II 相試験の推奨用量をボリノスタット 400 mg/日+ゲフィチニブ 250 mg/日と決定した。(Cancer Sci, 2019)

【研究業績】

<発表論文>

原著

(研究室主体)

- 1. <u>Takeuchi S</u>, Hase T, Shimizu S, Ando M, Hata A, Murakami H, Kawakami T, Nagase K, Yoshimura K, Fujiwara T, <u>Tanimoto A</u>, <u>Nishiyama A</u>, <u>Arai S</u>, <u>Fukuda K</u>, Katakami N, Takahashi T, Hasegawa Y, Ko TK, Ong ST, <u>Yano S</u>. Phase I study of vorinostat with gefitinib in BIM deletion polymorphism/EGFR mutation double-positive lung cancer. **Cancer Sci**, 2019 Nov 29. doi: 10.1111/cas.14260. [Epub ahead of print]
- 2. <u>Adachi Y, Yano S.</u> Caput Medusae-like Venous Dilatation in Lung Cancer. **Intern Med**, 2019, 58(22):3341-2. doi: 10.2169/internalmedicine.2577-18.
- 3. Ohtsubo K, Miyake K, Arai S, Fukuda K, Yanagimura N, Suzuki C, Otani S, Adachi Y, Tanimoto A, Nishiyama A, Yamashita K, Takeuchi S, Notohara K, Yoshimura K, Yano S. Aberrant methylation of tumor suppressive miRNAs in bile from patients with pancreaticobiliary diseases. Anticancer Res, 2019 39(10):5449-59. doi: 10.21873/anticanres.13738.
- 4. Kita K, <u>Fukuda K</u>, Takahashi H, <u>Tanimoto A</u>, <u>Nishiyama A</u>, <u>Arai S</u>, <u>Takeuchi S</u>, <u>Yamashita K</u>, <u>Ohtsubo K</u>, <u>Otani S</u>, <u>Yanagimura N</u>, <u>Suzuki C</u>, Ikeda H, Tamura M, Matsumoto I, <u>Yano S</u>. Patient-derived xenograft models of non-small cell lung cancer for evaluating targeted drug sensitivity and resistance. **Cancer Sci**, 2019 110(10):3215-24. doi: 10.1111/cas.14171.
- 5. Wang R, Yamada T, Arai S, Fukuda K, Taniguchi H, Tanimoto A, Nishiyama A, Takeuchi S, Yamashita K, Ohtsubo K, Matsui J, Onoda N, Hirata E, Taira S, Yano S. Distribution and activity of lenvatinib in brain tumor models of human anaplastic thyroid cancer cells in severe combined immune deficient mice. **Mol Cancer Ther,** 2019 18(5):947-56. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-18-0695.
- Fukuda K, Takeuchi S, Arai S, Katayama R, Nanjo S, Tanimoto A, Nishiyama A, Nakagawa T, Taniguchi H, Suzuki T, Yamada T, Nishihara H, Ninomiya H, Ishikawa Y, Baba S, Takeuchi K, Horiike A, Yanagitani N, Nishio M, Yano S. Epithelial-to-mesenchymal transition is a mechanism of ALK inhibitor resistance in lung cancer independent of ALK mutation status. Cancer Res, 2019 79(7):1658-70. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2052.
- 7. <u>Suzuki C</u>, Kiyota N, Imamura Y, Goto H, Suto H, Chayahara N, Toyoda M, Ito Y, Miya A, Miyauchi A, Otsuki N, Nibu KI, Minami H. Exploratory analysis of prognostic factors for lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. **Head Neck**, 2019 41(9):3023-32. doi: 10.1002/hed.25784.
- 8. <u>Taniguchi H, Yamada T, Wang R, Tanimura K, Adachi Y, Nishiyama A, Tanimoto A, Takeuchi S, AL, Boroni M, Yoshimura A, Shiotsu S, Matsumoto I, Watanabe S, Kikuchi T, Miura S, Tanaka H, Kitazaki T, Yamaguchi H, Mukae H, Uchino J, Uehara H, Takayama K, <u>Yano S.</u> AXL confers intrinsic resistance to osimertinib and advances the emergence of tolerant cells. **Nat Commun**, 2019 10(1) 259. doi:10.1038/s41467-018-08074-0.</u>

(共同研究)

- 1. Peng S, Wang R, Zhang X, Ma Y, Zhong L, Li K, Nishiyama A, Arai S, Yano S, Wang W. EGFR-TKI resistance promotes immune escape in lung cancer via increased PD-L1 expression. **Mol Cancer**, 2019 18(1):165. doi: 10.1186/s12943-019-1073-4.
- 2. Staub Y, Nishiyama A, Suga Y, Fujita M, Matsushita R, Yano S. Clinical Characteristics Associated With Lenvatinib-induced Fistula and Tumor-related Bleeding in Patients With Thyroid Cancer. **Anticancer Res**, 2019 39(7):3871-8. doi: 10.21873/anticanres.13537.
- 3. Kimura T, Kawaguchi T, Chiba Y, Yoshioka H, Watanabe K, Kijima T, Kogure Y, Oguri T, Yoshimura N, Niwa T, Kasai T, Hayashi H, Ono A, Asai K, Tanaka H, <u>Yano S</u>, Yamamoto N, Nakanishi Y, Nakagawa K. Phase I/II study of intermitted erlotinib in combination with docetaxel in patients with recurrent non-small cell lung cancer (WJOG4708L). **Jpn J Clin Oncol**, 2019 49(10):947-55. doi: 10.1093/jjco/hyz088.
- 4. Jangphattananont N, Sato H, Imamura R, Sakai K, Terakado Y, Murakami K, Barker N, Oshima H, Oshima M, Takagi J, Kato Y, <u>Yano S</u>, Matsumoto K. Distinct Localization of Mature HGF from its Precursor Form in Developing and Repairing the Stomach. **Int J Mol Sci**, 2019 20(12). pii: E2955. doi: 10.3390/ijms20122955.
- 5. Sakai K, Passioura T, Sato H, Ito K, Furuhashi H, Umitsu M, Takagi J, Kato Y, Mukai H, Warashina S, Zouda M, Watanabe Y, <u>Yano S</u>, Shibata M, Suga H, Matsumoto K. Macrocyclic peptide-based inhibition and imaging of hepatocyte growth factor. **Nat Chem Biol**, 2019 15(6):598-606. doi: 10.1038/s41589-019-0285-7.
- 6. Nishikawa Y, Kohno A, Takahashi Y, <u>Suzuki C</u>, Kinoshita H, Nakayama T, Tsubokura M. Stable Iodine Distribution Among Children After the 2011 Fukushima Nuclear Disaster in Japan: An Observational Study. **J Clin Endocrinol Metab**, 2019 104(5):1658-66. doi: 10.1210/jc.2018-02136.

著書・総説

1. <u>山下 要, 矢野聖二.</u> 大腸癌化学療法におけるバイオマーカーと個別化治療 **消化器・肝臓内科** 5(1): 10-6, 2019

<学会発表>

- 1. 第 116 回日本内科学会講演会 大谷咲子, 板谷勇輝, <u>柳村尚寛</u>, <u>鈴木千晶</u>, <u>足立雄太</u>, <u>西山明宏</u>, <u>谷本 梓</u>, <u>山下 要</u>, 大坪公士郎, 竹内伸司, <u>矢野聖二</u>. 金沢大学附属病院における若年がん患者の妊孕性温存についての現状 2019 年 4 月 名古屋
- 2. 医学生・研修医の日本内科学会ことはじめ 2019. <u>坂口裕之</u>, <u>谷本 梓</u>, <u>柳村尚 寛</u>, <u>鈴木千晶</u>, <u>大谷咲子</u>, 西山明宏, 山下 要, 竹内伸司, 大坪公士郎, <u>矢野聖二</u>. 膵癌に対する一次化学療法として FOLFIRINOX 療法と GEM+nab-PTX

療法の治療選択に関する後方視的検討. 2019年4月 名古屋

- 3. 第 105 回日本消化器病学会総会 <u>大坪公士郎</u>, 三宅邦夫, <u>矢野聖二</u>. 各種膵胆 道疾患における胆汁中癌抑制型 miRNA のメチル化に関する検討. 2019 年 5 月 金沢
- 4. 第 13 回日本緩和医療薬学会年会 <u>谷本 梓</u>. 分子標的薬の自然耐性に着目した 基礎研究と臨床応用への試み. 2019 年 6 月 千葉
- 5. 第 23 回日本がん分子標的治療学会学術集会 <u>矢野聖二</u> 肺がんの治療抵抗性メカニズムの最新情報. 2019 年 6 月 大阪
- 6. 第 23 回日本がん分子標的治療学会学術集会 <u>西山明宏</u>, <u>新井祥子</u>, <u>谷本 梓</u>, <u>竹内伸司</u>, <u>矢野聖二</u>. 中枢神経系転移における耐性機構. 2019 年 6 月 大阪
- 7. 第 23 回日本がん分子標的治療学会学術集会 <u>福田康二</u>, <u>竹内伸司</u>, <u>新井祥子</u>, 片山量平, 西尾誠人, <u>矢野聖二</u>. 肺がんにおいて上皮間葉転換は ALK 阻害薬 耐性メカニズムとして機能する. 2019 年 6 月 大阪
- 8. 第50回日本膵臓学会大会 <u>大坪公士郎</u>, <u>山下 要</u>, 坂井健二, <u>矢野聖二</u>. 当科 における Trousseau 症候群を併発した膵癌症例の検討. 2019年7月 東京
- 9. 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会 <u>西山明宏</u>, スタッブ由紀子, 菅 幸生, 藤 田未来也, 松下 良, <u>矢野聖二</u>. 甲状腺癌におけるレンバチニブによる瘻孔形成および腫瘍関連出血の危険因子の検討. 2019 年 7 月 京都
- 10. 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会 西山明宏, 竹内伸司, 足立雄太, 大谷咲子, 谷本 梓, 佐々木素子, 松本慎吾, 後藤功一, <u>矢野聖二</u> 血漿 T790M 陽性肺 癌患者のオシメルチニブ耐性に MET 増幅が関与していた. 2019 年 7 月 京都
- 11. 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会 <u>谷本 梓</u>, 松本慎吾, <u>西山明宏</u>, <u>竹内伸司</u>, 後藤功一, <u>矢野聖二</u>. Proteasome inhibitor overcomes ALK-TKI resistance by p53 inactivation through Noxaexpression in EML4-ALK NSCLC 2019 年 7 月 京都
- 12. 第 17 回日本臨床腫瘍学会学術集 <u>Suzuki C</u>, Kiyota N, Imamura Y, Rikitake J, Sai S, Koyama T, Hyogo Y, Nagatani Y, Funakoshi Y, Toyoda M, Otsuki N, Nibu K, Minami H. The effect of tumor burden and growth rate on the treatment outcomes of nivolumab in head and neck cancer. 2019 年 7 月 京都
- 13. 第28回日本がん転移学会学術集会・総会 新井祥子、竹内伸司、福田康二、西

- 山明宏, 谷本 梓, 谷口寛和, 片山量平, 山本卓志, <u>矢野聖二</u>. EML4-ALK 肺癌の髄膜癌腫症モデルにおける amphiregulin に起因するアレクチニブ耐性の克服. 2019年7月 鹿児島
- 14. 第78回日本癌学治療学会学術集会 坂口裕之, 谷本 梓, 柳村尚寛, 鈴木千晶, 大谷咲子, 西山明宏, 山下 要, 竹内伸司, 大坪公士郎, 矢野聖二. 膵癌に 対する一次化学療法として FOLFIRINOX 療法と GnP 療法の選択に関する後方視 的検討. 2019年10月 福岡
- 15. 第 78 回日本癌学会学術総会 <u>矢野聖二</u> Mechanisms of drug tolerant cells to osimertinib in EGFR mutated lung cancer. 2019 年 9 月 京都
- 16. 第 78 回日本癌学会学術総会 西山明宏, 吉田博徳, 松本直久, 岩永健太郎, 海老規, 矢寺和博, 荒金尚子. Prospective study for usefulness of plasma DNA on prediction of third generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. 2019 年 9 月 京都
- 17. 第 83 回呼吸器合同北陸地方会 西山明宏, 坂口裕之, 柳村尚寛, 大谷咲子, 谷本 梓, 竹内伸司, 矢野聖二. たこつぼ型心筋症による心原性ショックを発症した EGFR exon20 insertion mutation 陽性肺がんの一例. 2019 年 11 月 黒部
- 18. 第61回日本消化器病学会大会 <u>大坪公士郎</u>, 三宅邦夫, <u>矢野聖二</u>. 胆汁中癌抑制型 miRNA のメチル化解析による膵胆道疾患の良悪性鑑別に関する検討. 2019年11月 神戸
- 19. 第60回日本肺癌学会学術集会 <u>矢野聖二</u>. Circumvention of targeted drug tolerance in EGFR mutated lung cancer. 2019 年 12 月 大阪
- 20. 第 60 回日本肺癌学会学術集会 <u>谷本 梓</u>, 松本慎吾, 後藤 功一, <u>矢野聖二</u> ALK 融合遺伝子陽性肺癌において p53 の機能低下がもたらす ALK-TKI 自然耐性 の克服. 2019 年 12 月 大阪

<学会発表・国際>

- 1. 11th AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research: Biology to Precision Medicine. <u>Yano S.</u> Mechanism of the intrinsic resistance and emergence of tolerant cells to osimertinib in EGFR mutated lung cancer. 2019 年 2 月 Maui, Hawaii
- 2. 11th AACR-JCA Joint Conference on Breakthroughs in Cancer Research: Biology to Precision Medicine. Nishiyama A, Kita K, Tanimoto A, Takeuchi S, Tajima A, Kinoshita T,

- Yano S. Foretinib overcomes entrectinib resistance associated with the NTRK1 G667C mutation in NTRK1 fusion-positive tumor cells in a brain metastasis model. 2019 年 2 月 Maui, Hawaii
- 3. 2019 ASCO-SITC Clinical Immuno-Oncology Symposium. <u>Suzuki C, Kiyota N, Imamura Y, Rikitake J, Sai S, Koyama T, Hyogo Y, Nagatani Y, Funakoshi Y, Toyoda M, Otsuki N, Nibu K, Minami H. Relationship between tumor burden to growth rate and treatment outcomes of nivolumab for patients with head and neck squamous carcinoma. 2019年2月 San Francisco, USA</u>
- 4. The Joint Symposium Microenvironment and Precision Oncology. <u>Yano S.</u> Circumvention of targeted drug resistance in lung cancer. 2019 年 5 月 Seoul, Korea
- 5. IASLC 2019 World Conference on Lung Cancer. <u>Fukuda K, Takeuchi S, Arai S, Nanjo S, Katayama R, Takeuchi K, Nishio M, Yano S.</u> Epithelial-to-mesenchymal transition is a mechanism of ALK inhibitor resistance in lung cancer independent of ALK mutation status. 2019 年 9 月 Barcelona, Spain.
- 6. IASLC 2019 World Conference on Lung Cancer. Otani S, Yamada K, Miyamoto S, Azuma K, Ishii H, Bessho A, Hosokawa S, Kunitoh H, Miyazaki K, Tanaka H, Miura S, Aono H, Nakahara Y, Kusaka K, Hosomi Y, Hamada A, Okamoto H. A multicenter phase II study of low-dose erlotinib in frail patients with EGFR mutation-positive, non-small cell lung cancer: TORG1425. 2019 年 9 月 Barcelona, Spain.
- 7. IASLC 2019 World Conference on Lung Cancer. <u>Arai S, Takeuchi S, Fukuda K, Nishiyama A, Tanimoto A,</u> Taniguchi H, Satouchi, M Nanjo S, Katayama R, Nishio M, Zheng M, Wu YL, <u>Yano S.</u> Osimertinib overcomes alectinib resistance caused by amphiregulin in a leptomeningeal carcinomatosis model of EML4-ALK lung cancer. 2019 年 9 月 Barcelona, Spain.
- 8. International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa 2019. <u>Yano S.</u> Circumvention of targeted drug tolerance in lung cancer. 2019 年 10 月 Kanazawa, Japan
- 9. 89th Annual Meeting of the American Thyroid Association. <u>Suzuki C</u>, Kiyota N, Imamura Y, Goto H, Suto H, Chayahara N, Toyoda M, Ito Y, Miya A, Miyauchi A, Otsuki N, Nibu K, Minami H. Exploratory analysis to predict treatment timing of lenvatinib for patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. 2019 年 11 月 Chicago, USA
- 10. The 50th Anniversary Joint Meeting of American Pancreatic Association and Japanese Pancreas Society. <u>Otsubo K</u>, Miyake K, <u>Arai S</u>, <u>Fukuda K</u>, <u>Yanagimura N</u>, <u>Suzuki C</u>, <u>Otani S</u>, <u>Adachi Y</u>, <u>Tanimoto A</u>, <u>Nishiyama A</u>, <u>Yamashita K</u>, <u>Takeuchi S</u>, Notohara K, <u>Yoshimura K</u>, <u>Yano S</u>. Analyses of Aberrant Methylation of Tumor Suppressive miRNAs in Bile in Patients With Pancreaticobiliary Diseases. 2019 年 11 月 Maui, Hawaii
- 11. The 24th JFCR-ISCC. <u>Yano S.</u> Drug-tolerant persister cells and AXL. 2019 年 12 月 Tokyo, Japan

<外部資金>

 日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業 矢野聖二 研究代表者 RET肺がんに対するアレクチニブの医師主導治験と耐性機構解析 30.750千円

2. 日本医療研究開発機構 次世代がん医療創生研究事業

矢野聖二 研究代表者

MAPKシグナル抑制が誘導するフィードバック機構の不均一性解明と制御に基づ くKRAS/BRAF変異腫瘍に対する新規治療開発 7,692千円

3. 日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業

矢野聖二 研究分担者

遺伝子スクリーニング基盤(LC-SCRUM-Japan)を利用した,MET遺伝子異常陽性の進行非小細胞肺癌に対する治療開発を目指した研究 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

分子標的薬で肺がんの根治を目指す治療の非臨床研究基盤の形成 5,300千円

5. 厚生労働科学研究費補助金 がん政策推進総合研究事業

矢野聖二 研究分担者

3学会合同「がんゲノムネット」を用いた、国民への「がんゲノム医療」に関する 教育と正しい情報伝達に関する研究 300千円

6. 基盤研究(C)日本学術振興会

大坪公士郎 研究代表者

膵癌における早期エピゲノム診断を目指したマイクロRNA発現異常領域の同定

600千円

7. 日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業

竹内伸司 研究分担者

RET肺がんに対するアレクチニブの医師主導治験と耐性機構解析

2,000千円

8. 基盤研究(C)日本学術振興会

竹内伸司 研究代表者

アポトーシス抵抗性に起因する変異型選択的EGFR-TKI耐性克服治療の開発

1.300千円

9. 基盤研究(C)日本学術振興会

竹内伸司 研究分担者

miR-200sを標的とした肺癌のEMTに起因するTKI耐性克服治療の開発

100千円

10. 基盤研究(C) 日本学術振興会

山下 要 研究分担者

膵癌における早期エピゲノム診断を目指したマイクロRNA発現異常領域の同定

100千円

11. 若手研究 日本学術振興会

西山明宏 研究代表者

NTRK1融合遺伝子陽性腫瘍の分子標的薬耐性の分子機構解明と克服を目指す基礎研究 1,000千円

12. 日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業

西山明宏 研究分担者

RET肺がんに対するアレクチニブの医師主導治験と耐性機構解析

250千円

13. 若手研究 日本学術振興会

谷本 梓 研究代表者

ALK融合遺伝子陽性肺がんにおけるアポトーシス抵抗性因子の解明と克服治療の開発 1,100千円

14. 日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業

谷本 梓 研究分担者

RET肺がんに対するアレクチニブの医師主導治験と耐性機構解析

250千円

15. 基盤研究(C)日本学術振興会

福田康二 研究代表者

miR-200sを標的とした肺癌のEMTに起因するTKI耐性克服治療の開発

800千円

16. 若手研究 日本学術振興会

新井 祥子 研究代表者

ALK肺癌の髄膜癌腫症におけるALK-TKI耐性克服治療の開発

1,600千円

17. 共同研究 ノイルイミューン・バイオテック株式会社

矢野聖二 研究代表者

悪性腫瘍に対する免疫療法に関する研究

1,000千円

18. 金沢大学附属病院 臨床研究助成金

矢野聖二

RET 肺がんに対するアレクチニブの医師主導治験と耐性機構解析 3.500 千円

19. 日本イーライリリー株式会社研究助成金

矢野聖二

免疫チェックポイント阻害薬の肝転移に対する効果を増強する基礎研究

1,000千円

<その他>

1. 教育プログラムの運営

- 1) 文部科学省 平成 29 年度大学教育再生戦略推進費:多様なニーズに対応する 「がん専門医療人材(がんプロフェッショナル)」養成プラン「超少子高齢 化地域での先進的がん医療人養成」(北信がんプロ)を事業責任者として推 進
- 2) 石川県がん診療連携協議会研修会の開催(7月11日,10月17日)

2. がん教育

中学生に対するがん教育の実施:羽咋中学校(11月15日)

3. 啓蒙活動

- 1) 金沢大学医学展と合同の北信がんプロ市民公開講座の実施:金沢大学宝町キャンパス十全講堂(10月20日)
- 2) 石川県がん診療連携協議会による県民公開講座の実施:根上総合文化会館(能美市) 10月14日

4. ゲノム医療の提供

金沢大学附属病院でがんゲノム医療センターを開設し、がんゲノム医療拠点病院の 指定(9月19日)に貢献

5. 先進的医療の提供

医師主導治験「RET 融合遺伝子を有する進行非小細胞肺がんにおける RET チロシンキナーゼ阻害薬耐性の分子機構を明らかにする研究(ALL-RET: UMIN000020628)」の完遂

6. 外来化学療法の提供

金沢大学附属病院で外来化学療法センターを運営