

機関番号:24402

研究種目:基盤研究(C)

研究期間:2008-2010

課題番号:20591573

研究課題名(和文)スキルス胃癌に対する分子標的治療薬の開発および抗癌剤との併用効果の検討

研究課題名(英文)Combination effects of kinase inhibitors with anti-cancer drugs on scirrhus gastric carcinoma.

研究代表者

八代 正和 (YASHIRO MASAKAZU)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号:60305638

研究成果の概要(和文):スキルス胃癌の治療成績は極めて不良である。胃癌の抗癌剤として5FUのプロドラッグである TS1が汎用されている。スキルス胃癌の増殖に、FGFR2 が関与し、浸潤転移に TGF β receptor (T β R)が関与している。これらの受容体阻害剤と抗癌剤の併用効果を検討した。5FUと FGFR2 阻害剤を併用することにより相乗効果が認められ、マウス胃腫瘍径の有意な縮小が認められた。また、T β R 阻害剤と TS1併用により胃腫瘍径およびリンパ節転移が有意に抑制された。以上のことから FGFR2 阻害剤あるいは T β R 阻害剤と抗癌剤との併用はスキルス胃癌の有用な治療法であることが示唆された。

研究成果の概要(英文):Scirrhus carcinomas carry an extreme poor prognosis. FGFR-2/K-samII, a tyrosine kinase growth factor receptor, is overexpressed on scirrhus gastric cancer cells. Transforming growth factor- β (TGF β) signals are closely associated with the distant metastases of gastric cancer. The aim of this study is to clarify the effect of a FGFR-2/K-samII inhibitor, Ki23057, or a TGF β receptor (T β R) inhibitor, Ki26894, in combination with anticancer drugs TS1 (a 5-fluorouracil analog), on the development of scirrhus gastric cancer. The combined administration of TS1 and Ki23057 decreases orthotopic tumors as well as LN metastasis more effectively than TS1 alone. The Ki26894 plus TS1 administration group also significantly suppressed tumor growth and decreased LN metastasis more effectively than either alone. These findings suggested that the combined treatment with 5-FU and FGFR-2 phosphorylation inhibitor or T β R inhibitor produced synergistic anti-tumor effects, and appears therapeutically promising in scirrhus gastric carcinoma treatment.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野:医歯薬学

科研費の分科・細目:外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード:スキルス胃癌・分子標的治療・キナーゼ阻害剤・抗癌剤・トランスレショナルリサーチ

1. 研究開始当初の背景

スキルス胃癌は急速広範に増殖浸潤するため、診断時にはすでに進行癌でかつ腹膜転移やリンパ節転移を伴うことが多い。したがってスキル

ス胃癌は根治手術不可能であることが多く、また抗癌剤の有効性も低いため、他型の胃癌に比し極めて予後不良である。スキルス胃癌は、チロシンキナーゼ型増殖因子レセプターである

FGF-R2 と相同性のある K-*samII* 遺伝子の増幅を分子生物学的特徴とする。また TGF β や TGF- β レセプター(TGF β -R)を高発現するスキルス胃癌はより悪性度が高い。スキルス胃癌はこのように他の胃癌と異なった生物学的特徴を有するにもかかわらず、依然として他の胃癌と同様の治療が行われていることが治療成績不良の一因と考えられる。申請者の研究により、間質細胞の産生する FGF-7 や TGF β がスキルス胃癌細胞の増殖進展に関与し、そのリガンドである FGF-R2 や TGF β R がスキルス胃癌細胞に強く発現していることが重要であることを明らかにした。以上のことから今回、これらのスキルス胃癌の分子生物学的な増殖進展機序をもとに、FGF-R2 や TGF β R の分子標的とする治療薬の開発やさらに抗癌剤との併用効果の検討を発想するに至った。

2. 研究の目的

FGF-R2 (K-*samII*) 阻害剤や TGF β シグナル阻害剤のスキルス胃癌の増殖進展に対する有用性および、抗癌剤との併用効果を明らかにすることを目的とする。すなわち、申請者らが開発したスキルス胃癌の腹膜転移やリンパ節転移モデルを用いて、分子標的阻害剤 FGF-R2 阻害剤 (Ki23057) および TGF β R 阻害剤 (Ki26894, A-77) と既存する抗癌剤との併用効果を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1). スキルス胃癌細胞の増殖には、癌周囲間質である胃線維芽細胞の産生する FGF-7 が、癌細胞に発現するチロシンキナーゼ型増殖因子レセプター-FGF-R2 に作用することが重要であることを明らかにしてきた。そこで、FGF-R2 のチロシンリン酸化阻害剤 Ki23057 による分子標的治療の有用性と抗癌剤との併用効果を増殖能の観点から検討する。つまり、FGF-R2 の増幅を示すスキルス胃癌細胞株を用い、抗癌剤単独投与群と FGF-R2 阻害剤との併用群間における、増殖能への影響を細胞数算定や MTT 法により行う。FGF-R2 の増幅を認めない非スキルス胃癌細胞株を対照とする。さらに抗癌剤との併用効果の機序の検討として、抗癌剤の感受性因子への影響を検討する。またシグナル伝達系への影響の検討として FGF-R2 のリン酸化阻害の検討や、MAPK 系(pERK)および PI3K 系(p-Akt)への影響を Western blotting にて検討する。腹膜播種性転移やリンパ節転移に対する影響として、スキルス胃癌腹膜転移マウスやスキルス胃癌リンパ節転移マウスを作製後、種々の濃度の FGF-R2 阻害剤および抗癌剤 TS1を経口投与し生存率や転移形成率を比較検討する。

(2). セリン/スレオニンキナーゼ型増殖因子レセプター-TGF β R はスキルス胃癌細胞の浸潤・転移に関与することを明らかにしてきた。そこで、以下に示す TGF β R 阻害剤 A-77 あるいは

SB431542 による分子標的治療の有用性と抗癌剤との併用効果を浸潤・転移能の観点から検討する。つまり、抗癌剤単独投与群と TGF β R 阻害剤との併用投与群間で、細胞の接着・浸潤能や細胞形態に及ぼす影響を、接着試験、浸潤試験などにより検討する。さらにスキルス胃癌転移マウスにおける A-77 の影響を比較検討する。すなわち、ヌードマウスを用い、胃癌腹膜播種性転移マウスを作製後、A-77 および抗癌剤 TS1を投与し、癌性腹水の程度や生存率を検討する。また、リンパ節転移に対する影響として、癌細胞を胃壁に移植し、胃癌リンパ節転移マウスを作製後種々の濃度の A-77 および抗癌剤 TS1を投与し、腫瘍径、転移リンパ節数、重量、肝転移数を測定する。

4. 研究成果

(1) FGF-R2 阻害剤の検討: FGF-R2/K-*samII* リン酸化阻害剤 Ki23057 を用い、胃癌細胞の増殖抑制効果を検討した。Ki23057 は 30 nM 以上にて FGF-R2/K-*samII* を発現するスキルス胃癌細胞株 OCUM-2MD3, OCUM-8 の増殖を有意に抑制する。一方、Ki23057 は高分化型胃癌細胞の増殖を抑制しなかった。Ki23057 投与によりスキルス胃癌細胞株の FGF-R2/K-*samII* のリン酸化が抑制されさらに、FGF-R2 の下流シグナルを検討すると、Ki23057 はスキルス胃癌細胞の発現する MAPK 経路の ERK リン酸化、PI3K 経路の Akt リン酸化を抑制した。次に、アポトーシスにおよぼす影響を Flowcytometry にて検討すると、control (2.3%)に比し Ki23057 の 100 nM と 1000 nM 投与にて Annexin V 陽性かつ Propidium iodide 陰性の早期アポトーシス細胞が有意に増加した(12.1%, 20.0%)。さらに、Ki23057 と 5FUの併用により相乗効果を認め、早期アポトーシス細胞が有意に増加した。また、Ki23057 と 5FUの併用により5FUの代謝酵素の DPD が抑制され P21 発現が亢進した。ヌードマウス腹腔内にスキルス胃癌細胞株 (OCUM-2MD3)を接種すると高率に播種性腹膜転移を形成する。腹膜転移マウスに対し、Ki23057 を3週間経口投与すると、血性腹水が著明に減少し、腸間膜に多数形成された播種性転移結節も縮小・減少した。さらに生存率は、Ki23057 の経口投与により延長した。また、FGFR2 阻害剤と抗癌剤 TS1を併用することにより、胃腫瘍径およびリンパ節転移が有意に抑制された。

(2) TGF β -R 阻害剤の検討:癌細胞と腹膜組織との接着・浸潤は重要な過程である。そこでまず腹膜接着の検討を行った所、TGF β はスキルス胃癌細胞と宿主腹膜成分(マトリゲル、ラミニン、フィブロネクチン、中皮細胞)との接着を促進し、TGF β -R 阻害剤 A-77 はこの接着を阻害した。つまり、10 μ M の A-77 は TGF β により促進された癌細胞の接着能を有意に抑制した。TGF β は、スキルス胃癌細胞の $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\beta 1$ -インテ

グリン mRNA 発現を亢進させ、A-77 は $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\beta 1$ -インテグリンの発現を抑制した。マウス腹膜転移組織におけるインテグリン蛋白発現も A-77 の投与にて抑制された。次に A-77 が癌細胞の浸潤能に及ぼす影響の検討を行った所、A-77 は $10 \mu\text{M}$ 以上の濃度でスキルス胃癌細胞の浸潤促進作用を阻害した。つまり、TGF β はスキルス胃癌細胞の浸潤能を約 3 倍程度促進するが、A-77 は $1 \mu\text{M}$ 以上の濃度で TGF β のスキルス胃癌細胞浸潤促進作用を阻害した。

Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT; 上皮間葉移行) は癌細胞の浸潤に密接に関与している。TGF β は OCUM-2MLN を紡錘形に形質転換し EMT を促進するが、TGF β -R 阻害剤 Ki26894 は EMT を抑制した。これらのことから A-77 の腹膜播種抑制の機序のひとつとして、スキルス胃癌細胞の $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\beta 1$ -インテグリン発現抑制による腹膜接着阻害や EMT 抑制が示唆された。マウスを用いて転移の抑制効果を検討したところ、同所移植マウスの平均転移リンパ節数はコントロール群が平均 4 個であるのに対し、Ki26894 投与群が 2.67 個、TS1 投与群が 2.83 個、両者併用群が 1.5 個と有意に少なかった。腫瘍面積とリンパ節重量は T β R 阻害剤と抗癌剤の併用により有意 ($P < 0.05$) に縮小・減少していた。

以上のことから、FGFR2 阻害剤あるいは T β R 阻害剤と抗癌剤との併用はスキルス胃癌の有用な治療法であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 49 件)

- ① Yashiro M, Hirakawa K. Cancer-stromal interactions in scirrhous gastric carcinoma. Review. **Cancer Microenvironment**. 3: 127-135, 2010.
- ② Yashiro M, Shinto O, Nakamura K, Tendo M, Matsuoka T, Matsuzaki T, Kaizaki R, Miwa A, Hirakawa K. Synergistic antitumor effects of FGFR2 inhibitor with 5-fluorouracil on scirrhous gastric carcinoma. **Int J Cancer**. 2010;126:1004-1016.
- ③ Zhao WM, Wang L, Park H, Chhim S, Tanphanich M, Yashiro M, Kim KJ. Monoclonal Antibodies to Fibroblast Growth Factor Receptor 2 Effectively Inhibit Growth of Gastric Tumor Xenografts. **Clin Cancer Res**. 16(23):5750-8, 2010.
- ④ Kato Y, Yashiro M, Noda S, Tendo M, Kashiwagi S, Doi Y, Nishii T, Matsuoka J, Fuyuhiko Y, Shinto O, Sawada T, Ohira M, Hirakawa K. Establishment and characterization of a new hypoxia-resistant cancer cell line, OCUM-12/Hypo, derived from a scirrhous gastric carcinoma. **Br J Cancer**. 2010;102:898-907.
- ⑤ Shinto O, Yashiro M, Kawajiri H, Shimizu K, Shimizu T, Miwa A, Hirakawa K. Inhibitory effect of a TGFbeta receptor type-I inhibitor, Ki26894, on invasiveness of scirrhous gastric cancer cells. **Br J Cancer**. 2010;102:844-851.
- ⑥ Noda S, Yashiro M, Nshii T, Hirakawa K. Hypoxia upregulates adhesion ability to peritoneum through a transforming growth factor-beta-dependent mechanism in diffuse-type gastric cancer cells. **Eur J Cancer**. 2010;46:995-1005.
- ⑦ Matsuoka T, Adair JE, Lih FB, Hsi LC, Rubino M, Eling TE, Tomer KB, Yashiro M, Hirakawa K, Olden K, Roberts JD. Elevated dietary linoleic acid increases gastric carcinoma cell invasion and metastasis in mice. **Br J Cancer**. 103:1182-91, 2010.
- ⑧ Ehata S, Johansson E, Katayama R, Koike S, Watanabe A, Hoshino Y, Katsuno Y, Komuro A, Koinuma D, Kano RM, Yashiro M, Hirakawa K, Aburatani H, Fujita N, Miyazono K. Transforming growth factor-beta decreases the cancer-initiating cell population within diffuse-type gastric carcinoma cells. **Oncogene** 2010 (in press).
- ⑨ Matsuoka J, Yashiro M, Sakurai K, Kubo N, Tanaka H, Muguruma K, Sawada T, Ohira M, and Hirakawa K. Role of the Stemness Factors Sox2, Oct3/4, and Nanog in Gastric Carcinoma. **Journal of Surgical Research** 2010 (in press).
- ⑩ Iwauchi T, Tanaka H, Yamazoe S, Yashiro M, Yoshii M, Kubo N, Muguruma K, Sawada T, Ohira M, Hirakawa K. Identification of HLA-A*2402-restricted epitope peptide derived from ERas oncogene expressed in human scirrhous gastric cancer. **Cancer Science** (in press).
- ⑪ Shinto O, Yashiro M, Toyokawa T, Nishii T, Kaizaki R, Matsuzaki T, Noda S, Kubo N, Tanaka H, Doi Y, Ohira M, Muguruma K, Sawada T and Hirakawa K. Significance of a phosphorylated Smad2 in gastric carcinoma at advanced stage. **BMC Cancer** 10:652, 2010.
- ⑫ Yagi Y, Fushida S, Harada S, Tsukada T, Kinoshita J, Oyama K, Fujita H, Ninomiya I, Fujimura T, Kayahara M, Kinuya S, Yashiro M, Hirakawa K, Ohta T. Biodistribution of humanized anti-VEGF monoclonal antibody/bevacizumab on peritoneal metastatic models with subcutaneous xenograft of gastric cancer in mice. **Cancer chemotherapy and pharmacology**. 2010;66:745-753.
- ⑬ Shinto O, Yashiro M, Kawajiri H, Shimizu K, Shimizu T, Miwa A, Hirakawa K. Combination effect of a TGF-beta receptor kinase inhibitor with 5-FU analog S1 on lymph node metastasis of scirrhous gastric cancer in mice. **Cancer Science** 2010;101:1846-1852.
- ⑭ Kato Y, Yashiro M, Noda S, Kashiwagi S, Matsuoka J, Fuyuhiko Y, Doi Y, Hirakawa K. Expression of a hypoxia-associated protein, carbonic anhydrase-9, correlates with malignant phenotypes of gastric

- carcinoma. **Digestion**. 2010;82:246-251. .
- ⑮. Zhang X, Yashiro M, Qiu H, Nishii T, Matsuzaki T, Hirakawa K. Establishment and characterization of multidrug-resistant gastric cancer cell lines. **Anticancer research**. 2010;30:915-921.
 - ⑯. Fuyuhiko Y, Yashiro M, Noda S, Kashiwagi S, Matsuoka J, Doi Y, Kato Y, Kubo N, Ohira M, Hirakawa K. Clinical Significance of Vimentin-positive Gastric Cancer Cells. **Anticancer Res**. 2010 Dec;30(12):5239-43.
 - ⑰. Fuyuhiko Y, Yashiro M, Noda S, Kashiwagi S, Matsuoka J, Doi Y, Kato Y, Muguruma K, Sawada T, Hirakawa K Myofibroblasts are associated with the progression of scirrhus gastric carcinoma. **Experimental and Therapeutic Medicine** 1: 547-551, 2010
 - ⑱. Kuramitsu Y, Baron B, Yoshino S, Zhang X, Tanaka T, Yashiro M, Hirakawa K, Oka M, Nakamura K. Proteomic differential display analysis shows up-regulation of 14-3-3 sigma protein in human scirrhus-type gastric carcinoma cells. **Anticancer Res**. 2010 Nov;30(11):4459-65.
 - ⑲. Yagi Y, Fushida S, Harada S, Kinoshita J, Makino I, Oyama K, Tajima H, Fujita H, Takamura H, Ninomiya I, Fujimura T, Ohta T, Yashiro M, Hirakawa K. Effects of valproic acid on the cell cycle and apoptosis through acetylation of histone and tubulin in a scirrhus gastric cancer cell line. **J Exp Clin Cancer Res**. 2010 Nov 17;29:149.
 - ⑳. Tanaka H, Shinto O, Yashiro M, Yamazoe S, Iwauchi T, Muguruma K, Kubo N, Ohira M, Hirakawa K. Transforming growth factor β signaling inhibitor, SB-431542, induces maturation of dendritic cells and enhances anti-tumor activity. **Oncol Rep**. 2010 Dec;24(6):1637-43.
 - ㉑. 八代正和、平川弘聖. 胃癌: 転移の臨床病理学的特徴, **細胞工学** 別冊 32-38,2010.
 - ㉒. 八代正和、平川弘聖. 未分化胃癌 (sig、por) の特性と自然史, **外科治療** 103 (4); 325-332, 2010(査読あり).
 - ㉓. 八代正和、スキルス胃癌. **消化器の臨床** 13 (3);233-239, 2010(査読あり).
 - ㉔. Zhang X, Yashiro M, Qiu H, Nishii T, Matsuzaki T, Hirakawa K. Establishment and characterization of multidrug-resistant gastric cancer cell lines. **Anticancer research**. 2010;30:915-921. (査読あり).
 - ㉕. Yashiro M, Shinto O, Nakamura K, Tendo M, Matsuoka T, Matsuzaki T, Kaizaki R, Ohira M, Miwa A, and Hirakawa K. Effects of VEGFR-3 phosphorylation inhibitor on lymph node metastasis in an orthotopic diffuse-type gastric carcinoma model. **Br J Cancer**, 101: 1100-1106, 2009 (査読あり).
 - ㉖. Komuro A, Yashiro M, Iwata C, Morishita Y, Johansson E, Matsumoto Y, Watanabe A, Aburatani H, Miyoshi H, Kiyono K, Shirai YT, Suzuki HI, Hirakawa K, Kano MR, and Miyazono K. Diffuse-type gastric carcinoma: progression, angiogenesis, and transforming growth factor beta signaling. **J Natl Cancer Inst**, 101: 592-604, 2009(査読あり).
 - ㉗. Yashiro M, Yasuda, K, Nishii, T, Kaizaki, R, Sawada, T, Ohira, M, and Hirakawa, K. Epigenetic regulation of the embryonic oncogene ERas in gastric cancer cells. **Int J Oncol**, 35: 997-1003, 2009(査読あり).
 - ㉘. Yashiro M, Inoue, T, Nishioka, N, Matsuoka, T, Boland, C R, and Hirakawa, K. Allelic imbalance at p53 and microsatellite instability are predictive markers for resistance to chemotherapy in gastric carcinoma. **Ann Surg Oncol**, 16: 2926-2935, 2009(査読あり).
 - ㉙. Toyokawa T, Yashiro M, and Hirakawa K. Co-expression of keratinocyte growth factor and K-sam is an independent prognostic factor in gastric carcinoma. **Oncol Rep**, 21: 875-880, 2009 (査読あり).
 - ㊀. Komoto M, Nakata B, Amano R, Yamada N, Yashiro M, Ohira M, Wakasa K, and Hirakawa K. HER2 overexpression correlates with survival after curative resection of pancreatic cancer. **Cancer Sci**, 100: 1243-1247, 2009 (査読あり).
 - ㊁. Komoto M, Nakata B, Nishii T, Kawajiri H, Shinto O, Amano R, Yamada N, Yashiro M Hirakawa K. In vitro and in vivo evidence that a combination of lapatinib plus S-1 is a promising treatment for pancreatic cancer. **Cancer science**. 2009.
 - ㊂. Wada K, Tanaka H, Maeda K, Inoue T, Noda E, Amano R, Kubo N, Muguruma K, Yamada N, Yashiro M, Sawada T, Nakata B, Ohira M, and Hirakawa K. Vitamin D receptor expression is associated with colon cancer in ulcerative colitis. **Oncol Rep**, 22: 1021-25, 2009 (査読あり).
 - ㊃. Semba S, Kodama Y, Ohnuma K, Mizuuchi E, Masuda R, Yashiro M, Hirakawa K, and Yokozaki H. Direct cancer-stromal interaction increases fibroblast proliferation and enhances invasive properties of scirrhus-type gastric carcinoma cells. **Br J Cancer**, 2009 (査読あり).
 - ㊄. Qiu H, Yashiro M, Shinto O, Hirakawa K. DNA methyltransferase inhibitor 5-aza-CdR enhances the radiosensitivity of gastric cancer cells. **Cancer Sci**, 100: 181-8, 2009 (査読あり)
 - ㊅. Nishii T, Yashiro M, Shinto O, Sawada T, Ohira M, and Hirakawa K. Cancer stem cell-like SP cells have a high adhesion ability to the peritoneum in gastric carcinoma. **Cancer Sci** 100: 1397-1402, 2009 (査読あり).
 - ㊆. Matsuzaki T, Yashiro M, Kaizaki R, Yasuda K, Doi Y, Sawada T, Ohira M, and Hirakawa K. Synergistic antiproliferative effect of mTOR inhibitors in combination with 5-fluorouracil in scirrhus gastric cancer. **Cancer Sci**, 2009 (査読あり).
 - ㊇. Kiyono K, Suzuki HI, Morishita Y, Komuro A, Iwata C, Yashiro M, Hirakawa K, Kano MR, and Miyazono K. c-Ski overexpression promotes tumor growth and angiogenesis through inhibition of transforming growth factor-beta signaling in diffuse-type gastric carcinoma. **Cancer Sci**, 2009(査読あり).
 - ㊈. Kinoshita J, Fushida S, Harada S, Yagi Y,

- Fujita H, Kinami S, Fujimura T, Kayahara M, Yashiro M, Hirakawa K, and Ohta T. Local angiotensin II-generation in human gastric cancer: correlation with tumor progression through the activation of ERK1/2, NF-kappaB and survivin. **Int J Oncol**, 34: 1573-1582, 2009(査読あり).
- ③9. Kaizaki R, Yashiro M, Shinto O, Yasuda K, and Hirakawa K. Expression of ERas oncogene in gastric carcinoma. **Anticancer Res**, 29: 2189-2193, 2009(査読あり).
- ④0. 八代正和, 川尻成美, 神藤 理, 濱島好男, 梶本哲也, 野出 学, 平川弘聖. スキルス胃癌の病態に基づいた分子標的治療. TGFβレセプター阻害剤による腹膜転移抑制. 癌の臨床 55(1): 81-90, 2009. 消化器疾患と分子標的薬
- ④1. 八代正和, 神藤 理, 豊川貴弘, 川尻成美, 中村和憲, 平川弘聖. 臨床消化器内科 24(2): 193-200, 2009.
- ④2. Kunii K, Davis L, Gorenstein J, Hatch H, Yashiro M, Di Bacco A, Elbi C, Lutterbach B. FGFR2-amplified gastric cancer cell lines require FGFR2 and Erbb3 signaling for growth and survival. **Cancer Res** 2008;68(7):2340-8(査読あり).
- ④3. Kawajiri H, Yashiro M, Shinto O, Nakamura K, Tendo M, Takemura S, Node M, Hamashima Y, Kajimoto T, Sawada T, Ohira M, and Hirakawa K. A novel transforming growth factor beta receptor kinase inhibitor, A-77, prevents the peritoneal dissemination of scirrhous gastric carcinoma. **Clin Cancer Res**, 14: 2850-2860, 2008(査読あり).
- ④4. Fujiwara I, Yashiro M, Kubo N, Maeda K, and Hirakawa K. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer is frequently associated with the microsatellite instability pathway. **Dis Colon Rectum**, 51: 1387-1394, 2008(査読あり).
- ④5. Noda E, Ishikawa T, Maeda K, Inoue T, Amano R, Kubo N, Tanaka H, Muguruma K, Yamashita Y, Yashiro M, Yamada N, Onoda N, Sawada T, Nishiguchi Y, Ohira M, Hirakawa K. Laparoscopic resection of periadrenal paraganglioma: a report of 2 cases. **Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques**. 2008;18:310-314.
- ④6. Ako E, Ohira M, Yamashita Y, Kubo N, Yashiro M, Sawada T, Nakata B, Kato Y, and Hirakawa K. Efficacy of S-1 for gastric cancer patients with positive peritoneal lavage cytology. **Hepatogastroenterology**, 55: 1939-1942, 2008(査読あり).
- ④7. 八代正和, 石川哲郎, 平川弘聖. スキルス胃癌. 消化器外科 31(5): 866-872, 2008(査読あり).
- ④8. 八代正和, 石川哲郎, 平川弘聖. スキルス胃癌の進展機序と線維芽細胞の増殖. 日本臨床 66(5): 119-126, 2008(査読あり).
- ④9. 八代正和, 川尻成美, 神藤 理, 濱島好男, 梶本哲也, 野出 学, 平川弘聖. TGFβ受容体阻害剤を用いた胃癌分子標的治療. 日本臨床 66(5): 475-479, 2008(査読あり).
- [学会発表](計 14 件)
- ① Yashiro M, et al. Effects of VEGFR-3 phosphorylation inhibitor on lymph node metastasis in diffuse-type gastric carcinoma. **101st Annual Meeting of American Association for Cancer Research** (2010.4.17-21, Washington DC)
- ② Kato Y, Yashiro M, et al. Significance of carbonic anhydrase-9 in gastric carcinoma. **101st Annual Meeting of American Association for Cancer Research** (2010.4.17-21, Washington DC)
- ③ Fuyuhiko Y, Yashiro M, et al. Cancer-associated myofibroblast may stimulate vimentin expression of gastric cancer cells. **101st Annual Meeting of American Association for Cancer Research** (2010.4.17-21, Washington DC)
- ④ Matsuoka J, Yashiro M, et al. Significance of stemness factor, Sox2, in gastric cancer. **101st Annual Meeting of American Association for Cancer Research** (2010.4.17-21, Washington DC)
- ⑤ Yashiro M, et al. A novel transforming growth factorβ receptor kinase inhibitor, A-77, prevents the peritoneal dissemination of scirrhous gastric carcinoma. **100th Annual Meeting of American Association for Cancer Research** (2009.4.18-22, Colorado)
- ⑥ Noda.S, Yashiro.M, et al. Hypoxic condition promotes the adhesion ability of gastric cancer cells to peritoneum. **100th Annual Meeting of American Association for Cancer Research** (2009.4.18-22, Colorado)
- ⑦ Nishii.T, Yashiro.M, et al. c-Met inhibitor might be a promising molecular-targeted molecule against for CPT11-resistant cancer stem cells. **100th Annual Meeting of American Association for Cancer Research** (2009.4.18-22, Colorado)
- ⑧ 八代正和、ほか。スキルス胃癌の分子生物学的特徴と標的分子。第 81 回日本胃癌学会 (2009.3.4-6, 東京)
- ⑨ 八代正和、ほか。胃癌と大腸癌の病態比較：胃・大腸重複癌の発癌経路の検討。第 95 回日本消化器病学会総会 (2009.5.7-9, 札幌)
- ⑩ Yashiro M, et al. A novel molecular targeting compound as FGF-R2 phosphorylation inhibitor, Ki23057, for scirrhous gastric cancer. **99th Annual Meeting of American Association for Cancer Research** (2008.4.12-16, San Diego)
- ⑪ Matsuzaki T, Yashiro M. Synergistic effects of mTOR inhibitor on the growth of gastric cancer in combination with 5-Fluorouracil. **99th Annual Meeting of American Association for Cancer Research** (2008.4.12-16, San Diego)
- ⑫ Shinto O, Yashiro M. Inhibitory effect of TGFβ receptor inhibitor, SB-431542, on the lymph node metastasis of gastric cancer. **99th Annual Meeting of American Association for Cancer Research** (2008.4.12-16, San Diego)
- ⑬ 八代正和、ほか。スキルス胃癌の病態に基づいた分子標的治療薬の検討。第 108 回日本外科学会定期学術集会 (2008.5.15-17, 長崎)

- ⑭. 八代正和、ほか。FGF 受容体および TGFβ 受容体を標的としたスキルス胃癌の分子標的治療。第 46 回日本癌治療学会総会 (2008.10.30-11.1, 愛知)

[図書] (計1件)

スキルス胃癌-基礎と臨床-(新編) 2010, 曾和融生、井藤久雄 編.. 医薬ジャーナル社. 八代正和。

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/surgical-oncology>

6. 研究組織

(1)研究代表者

八代 正和 (YASHIRO MASAKAZU)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号:60305638

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし