

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：72602

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03524

研究課題名（和文）肺がんにおける分子標的治療残存細胞の解析を通じた獲得耐性出現機構の解析

研究課題名（英文）Analysis of the drug persistent cells to understand the acquired resistance mechanisms in lung cancer

研究代表者

片山 量平（KATAYAMA, Ryohei）

公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター 基礎研究部・部長

研究者番号：60435542

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：近年になり、分子標的薬やがん免疫療法などを含む各種薬物療法が目覚ましい進歩により、進行肺がんの予後は著しい改善がみられてきたが、獲得耐性の出現が大きな問題である。本研究では、いつ、どのように、耐性は生じていき、耐性の出現が避けられない原因と考えられる治療後のわずかな残存細胞の性状を明らかにし、新規治療標的となる分子やパスウェイと新規治療法の探索を行った。3年間の研究の結果、ALK融合遺伝子陽性肺がんでは治療残存細胞でGSK3が標的となりうることを発見し、多剤耐性のALK耐性変異にも有効な治療法を見出すなどに成功し論文として発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

進行がんの治療は目覚ましく進歩しているが、耐性出現が免れられないため、治療時にもわずかに残る細胞の性状解析から耐性細胞出現を抑制したり遅くしたりすることが期待できる。本研究で見出した治療残存細胞の新たな治療標的候補発見はこれまでに報告の無い新たな因子の関与を見出したものであり学術的意義は高い。なお、本研究で見出した多剤耐性変異型ALKにも有効な治療法候補の発見は、他のがんを対象とした既存薬による治療応用の可能性についての研究であり、臨床応用へとつなげることができると学術的および社会的意義の高い研究となることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：Recently, development of molecular-targeted drugs and cancer immunotherapy remarkably improved the prognosis of advanced lung cancer, but the emergence of acquired resistance and primary resistance in a certain fraction of patients are major obstacles to further improve cancer therapy. In this study, we investigated when and how drug resistant cancer emerges, by focusing on the drug tolerant persister cells that could be a seed of drug-resistance, and explored therapeutic target molecules, pathways, and therapeutic strategies. We discovered that GSK3 could be a potential target in drug tolerant persister cells in ALK-rearranged lung cancer. In addition, we successfully found and published a new effective drug candidate for multidrug-resistant ALK-TKI resistant compound mutations.

研究分野：腫瘍学

キーワード：薬剤耐性 分子標的薬 治療残存細胞

1. 研究開始当初の背景

1981年以降、日本人の死因のトップはがんであり、年間36万人以上が、がんで亡くなっている。なかでも肺がんによる死亡者はがんの中で最も多く、肺がんのより効果的な治療法の開発は重要な課題とされていた(現状においても状況は同じ)。特に手術不能な進行肺がんは極めて予後不良であり、約15年前までは、進行肺がんの平均生存期間は半年~1年程度であった。しかし、この約18年の間のEGFR活性化型変異やALK融合遺伝子などのがん遺伝子の発見と分子標的治療薬の登場により、分子標的薬が適応となった症例では進行肺がんであっても平均生存期間も3~5年程度まで延長できるようになってきた。さらに、2018年に本庶佑博士らがノーベル賞を受賞された免疫チェックポイント阻害薬の登場により、進行肺がんの治療は著しく改善されつつある。

EGFR活性化型変異陽性肺がんは、日本人の肺がんの約30%を占めるが、それらに対してはゲフィチニブやアファチニブ、オシメルチニブといったEGFRチロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)が、多くの患者に顕著な腫瘍縮小をもたらす。また、2007年に発見されたALK融合遺伝子陽性の肺がんに対してはクリゾチニブやアレクチニブなどのALK-TKIが高い抗腫瘍効果を示す。ALK以外にもRETやROS1、NTRK融合遺伝子の存在が肺がんなどで報告されており、治療薬の開発が盛んに進められ、数多くの臨床試験が本邦をはじめ世界各地で行われている。こういった分子標的治療薬は対象となる症例では非常に顕著な腫瘍縮小が見られる一方で、ほとんどの症例において1年~数年以内に耐性化し再発することが臨床上大きな問題である。EGFR変異陽性肺がんにおける第1世代EGFR-TKI耐性機構については、約50%の患者においてEGFRのキナーゼドメイン内に2次変異(T790M)がみられ、他には、PIK3CA変異、c-Met遺伝子増幅やHGFの産生上昇が耐性機構として報告されている。しかし、依然として約1/4のケースでは詳細な分子機構は不明である。ALK融合遺伝子陽性肺がんにおけるALK-TKI耐性機構に関しては、本研究代表者の片山らを含む多くの研究者らにより多様な耐性機構が明らかにされてきた。こういった、耐性腫瘍が出現する理由としては、治療前から耐性変異などを有する細胞がわずかに腫瘍内に存在するという可能性がEGFR-T790M耐性変異などでは証明されているが(Hata A et al, Nature Med. 2016)、治療薬抵抗性の性質を有する薬剤抵抗性細胞(persistent cells)が存在し、それらがやがて完全な耐性細胞になるという可能性も示されている(Sharma SV et al, Cell 2010ほか)。このPersistent cellの存在は培養細胞を用いた実験でも患者由来細胞株や患者の胸水検体を用いた検討、さらにはマウスゼノグラフトモデルでの実験においても常に検出され、どれほど分子標的薬が顕著な細胞増殖抑制/細胞死/腫瘍縮小効果を示す場合でも、viableな残存腫瘍が確認される。この治療残存腫瘍が獲得耐性細胞出現の「種」となっていると考えられ、この薬剤抵抗性残存細胞の性状を明らかにし、そこからの耐性細胞出現の分子機構を明らかにすることで、耐性出現を防ぐまたは遅らせることのできる治療法(併用療法または間欠的交代療法)を開発していくことがより効果的な分子標的療法の開発にとって重要であると考えた。

2. 研究の目的

肺がんの各種薬物療法は目覚ましい進歩を遂げてきたが、獲得耐性が今なお大きな問題として立ちはだかっている。これまではその耐性を生む変異やバイパス経路を中心に、「どういうメカニズムで耐性であるか」の研究に注力して行ってきたが、本研究では、いつ・どのようにして薬剤耐性が薬剤抵抗性残存細胞から生じるかの分子基盤を明らかにし、より効果的で耐性が生じにくい新たな治療標的と治療法候補を見出すことを目指すことを目的とした。

3. 研究の方法

本研究においては、以下に示す様に未同定の耐性機構を明らかにしていきながら、いつ、どのように、耐性は生じていき、なぜ現状避けられないのかということ分子基盤から明らかにし、新規治療標的と治療法を同定し、これまでにない「耐性を生じなく(生じにくく)する新しい治療法」の発見を目指す。

【使用した主な材料】

1. ヒト・マウスのがん細胞株での薬剤感受性/耐性細胞
2. 分子標的薬で一定期間(長期間)治療することで得られる残存腫瘍と、更なる長期治療による耐性腫瘍の樹立と解析
3. 治療前、および薬剤耐性となり再発した患者からの組織(胸水、腹水、生検等)とその細胞株

【対象とする肺がんの種類】

これまでに研究代表者らが行ってきた肺がんの治療抵抗性機構解析の中で樹立してきた下記の肺がん検体由来の細胞株やゼノグラフトを中心に用い、必要に応じて新たな患者由来がん細胞株の樹立も行う。

EGFR 活性型変異と EGFR-TKI 耐性変異(T790M, C797S 等)を有する肺腺がん
 ALK 融合遺伝子：H3122 および申請者らが樹立した患者由来細胞株
 ROS1 融合遺伝子陽性肺がん細胞株、他

【使用予定の分子標的薬剤 (TKI 等)】

- ・ 承認済みの分子標的薬 (EGFR 阻害薬、ALK 阻害薬など)
- ・ 臨床試験中、前臨床段階の開発中の薬剤等、その他、標的が明らかで、臨床応用中または開発中の薬剤、又は阻害標的のプロファイルが明らかな薬剤で構成したオリジナルライブラリー (90 種) 他

【研究遂行のステップ】

(1) 上記に記載の対象とする肺がん細胞株で不足するものは収集する。また患者検体が入手できる場合にはこれまでの研究で培ったノウハウを結集し、培養細胞株化をし、ゼノグラフトモデルの作製も行う。特に ALK 陽性肺がんに対して 2018 年 9 月に承認された Lorlatinib など、次々と開発が進む新世代の標的療法に対する耐性症例からは随時検体を収集し培養株化を進める。その上で、下記(a)-(e)のようにして耐性機構の発見を含めた腫瘍検体・腫瘍細胞の遺伝子変異状態と薬剤感受性等について明らかにする。

- (a) ドライバーがん遺伝子および、がん関連遺伝子の変異解析や CNV 解析。
- (b) 細胞株化に成功した時点で、(a)の解析結果に応じて薬剤感受性実験を実施。
- (c) 阻害薬ライブラリーを用いた単剤・併用薬スクリーニング等の実施と耐性メカニズム推定。
- (d) 抵抗性のメカニズムを遺伝子のノックダウン等を含めた検証を実施。
- (e) 耐性克服法を in vivo での治療実験実施。
- (e) 上記の解析でもなお薬剤抵抗性が不明な症例については、リン酸化プロテオーム解析(医薬基盤研究所プロテオームリサーチプロジェクトの足立淳プロジェクトリーダーらとの共同研究)

(2) In vitro で高濃度(薬剤のヒトでの平均最高血中濃度が明らかな場合はその 2 倍程度まで)で薬剤を 1 週間~2 週間処理し、残存してくる細胞の性状を解析すると共に回収して WB などにより細胞内増殖シグナル関連分子の活性化状態や標的分子のリン酸化状態、遺伝子発現など網羅的な解析を実施。

- (3) 上記の検討を in vivo モデルにおいても実施する。その際には間質細胞の寄与も検討する
- (4) 同定した新規標的から抵抗性を回避するための治療戦略・耐性の出現を遅らせることのできる治療法等を探索する。新規に耐性変異を発見した際は、他の克服できる新規標的薬について探索する。他のバイパス経路の関与が示された場合には併用療法の可能性を培養細胞およびマウスモデルで検討。

4. 研究成果

培養細胞モデル系、担がんマウスモデル系、再発症例由来培養細胞株のモデル系などで耐性細胞株を新たに複数樹立するとともに、これまでに樹立された各種臨床検体由来細胞株を用いて、治療抵抗性機構の解析と、治療残存細胞の解析を行った。

論文として発表した主たる成果としては、次に記す通りである。ROS1 融合遺伝子は肺がんの約 1%に見つかり、そのタイプのがんの治療薬としては ROS1 阻害薬の Crizotinib が承認され臨床で使用されている。しかし、数年もすると、ROS1 に G2032R (2032 番目のグリシン "G")

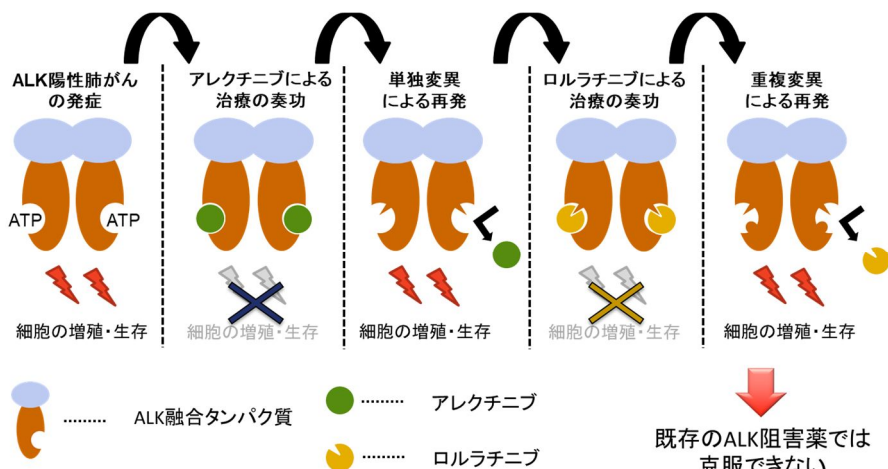


図 1. ALK 阻害薬耐性変異の出現まで

がアルギニン "R" に変わる変異) などが生じることで薬剤耐性が生じることが問題となっている。この G2032R 変異型 ROS1 に対し、企業との共同研究により DS-6051b が有効であることを見出し論文として発表した。肺がんの約 5% に見つかる ALK 融合遺伝子陽性症例では、4 種類の ALK 阻害薬が承認されているが、それらを使用した際の獲得耐性機構について、所属機関が有するがん研有明病院の検体を IRB 承認のプロトコールの下検索し、32 症例のべ 112 検体を調べることで、日本人 ALK 陽性肺がん患者における耐性機構のパターンや、新たな耐性重複変異について発見し 2 本の論文として報告した。ALK 融合遺伝子は肺がんの約 3% に見つかり、5 種類の ALK 阻害薬が承認されているが、2 つ以上の変異が ALK 遺伝子に重複することで高度耐性となり、あらゆる ALK 阻害薬が無効となる。この耐性重複変異に対し、白血病治療薬として承認されている Gilteritinib が有効であることを見出し、論文として発表した (図 1, 2)。また、治療残存細胞に関する特性と治療標的候補についても ALK 陽性肺がんをモデルとして用いて発見し、次のような論文として発表した。現在 5 種類の ALK 阻害薬が承認されているが、中でも最も ALK キナーゼの阻害活性が高いのがロルラチニブである。ロルラチニブは最近初回治療から使用することも承認されたが、これまではアレクチニブなどの第 2 世代 ALK 阻害薬の治療後などに使用されることが多かった薬剤である。このロルラチニブ治療に対する抵抗性機構を考える上で、ロルラチニブを処理した際にどのようにして ALK 陽性細胞の一部が生き延びて耐性の芽となっているのかを明らかにするために、いわゆる治療残存細胞の解析を行った。その結果、GSK3 の活性化が治療残存細胞の生存に大きく寄与しており、GSK3 阻害薬を併用することで残存細胞が著しく減少すること、完全に ALK 阻害薬となった患者由来の細胞においても一部では GSK3 阻害剤をロルラチニブ等と併用することで耐性克服ができることを見出し、論文として発表した。(図 3)

個々に述べた以外にも共同研究等により、後述するように複数の論文を発表することができた。

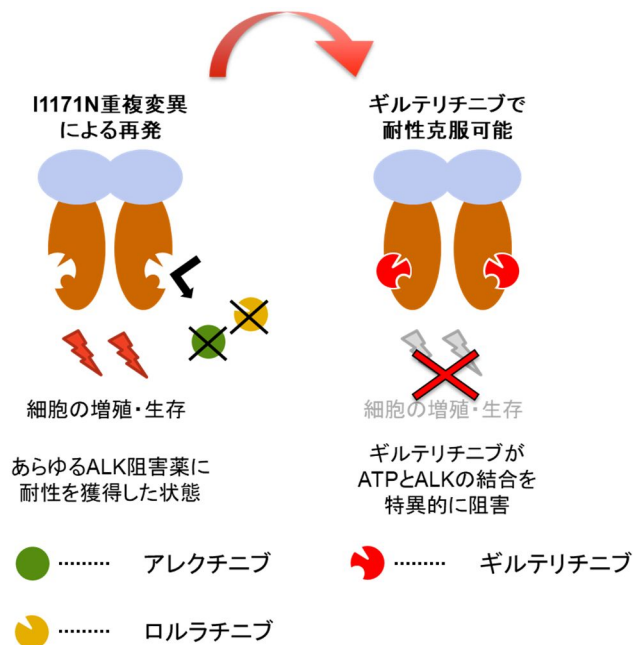


図 2. ギルテリチニブは重複変異型 ALK の薬剤耐性を克服し得る

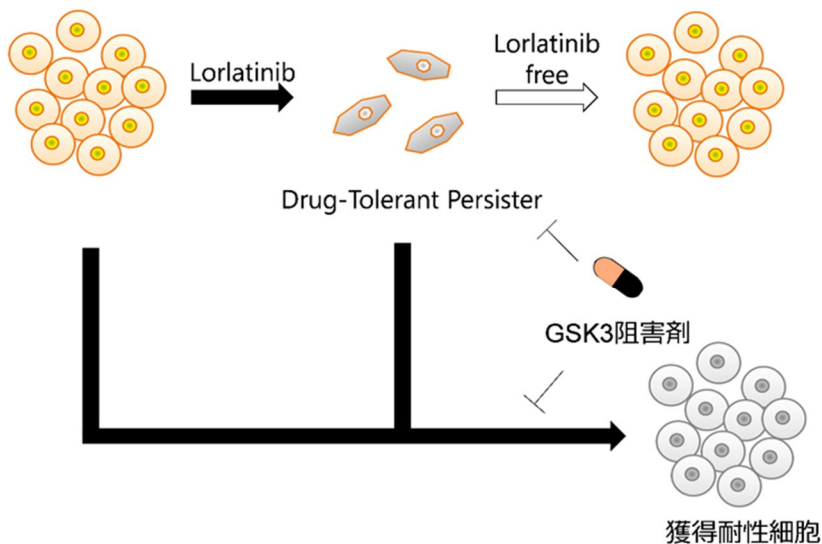


図 3. DTP 細胞および獲得耐性細胞の克服に向けた GSK3 阻害による治療の可能性

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Yoshizawa Takahiro, Uchibori Ken, Araki Mitsugu, Matsumoto Shigeyuki, Ma Biao, Kanada Ryo, Seto Yosuke, Oh-hara Tomoko, Koike Sumie, Ariyasu Ryo, Kitazono Satoru, Ninomiya Hironori, Takeuchi Kengo, Yanagitani Noriko, Takagi Satoshi, Kishi Kazuma, Fujita Naoya, Okuno Yasushi, Nishio Makoto, Katayama Ryohei	4. 巻 5
2. 論文標題 Microsecond-timescale MD simulation of EGFR minor mutation predicts the structural flexibility of EGFR kinase core that reflects EGFR inhibitor sensitivity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 npj Precision Oncology	6. 最初と最後の頁 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41698-021-00170-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ariyasu Ryo, Uchibori Ken, Sasaki Takaaki, Tsukahara Mika, Kiyotani Kazuma, Yoshida Ryohei, Ono Yusuke, Kitazono Satoru, Ninomiya Hironori, Ishikawa Yuichi, Mizukami Yusuke, Yanagitani Noriko, Fujita Naoya, Nishio Makoto, Katayama Ryohei	4. 巻 in press
2. 論文標題 Monitoring epidermal growth factor receptor C797S mutation in Japanese non-small cell lung cancer patients with serial cell free DNA evaluation using digital droplet PCR	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14879	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Mizuta Hayato, Okada Koutaroh, Araki Mitsugu, Adachi Jun, Takemoto Ai, Kutkowska Justyna, Maruyama Kohei, Friboulet Luc, Katayama Kazuhiro, Ma Biao, Sasakura Yoko, Sagae Yukari, Kukimoto-Niino Mutsuko, Shirouzu Mikako, Takagi Satoshi, Simizu Siro, Nishio Makoto, Okuno Yasushi, Fujita Naoya, Katayama Ryohei, et al	4. 巻 12
2. 論文標題 Gilteritinib overcomes lorlatinib resistance in ALK-rearranged cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21396-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Ariyasu Ryo, Yanagitani Noriko, Tadokoro Kenichi, Yamaguchi Toshikazu, Uchibori Ken, Kitazono Satoru, Fujita Naoya, Katayama Ryohei, Nishio Makoto	4. 巻 86
2. 論文標題 Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients having EGFR-activating mutations with or without BIM polymorphisms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 517 ~ 525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-020-04136-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Papadopoulos Kyriakos P., Borazanci Erkut, Shaw Alice T., Katayama Ryohei, Shimizu Yuki, Zhu Viola W., Sun Thomas Yang, Wakelee Heather A., Madison Russell, Schrock Alexa B., Senaldi Giorgio, Nakao Naoki, Hanzawa Hiroyuki, Tachibana Masaya, Isoyama Takeshi, Seto Takashi, Janne Pasi A., Ou Sai-Hong Ignatius et al	4. 巻 26
2. 論文標題 U.S. Phase I First-in-human Study of Taletrectinib (DS-6051b/AB-106), a ROS1/TRK Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 4785 ~ 4794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-20-1630	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Katayama R, Gong B, Togashi N, Miyamoto M, Kiga M, Iwasaki S, Kamai Y, Tominaga Y, Takeda Y, Kagoshima Y, Shimizu Y, Seto Y, Oh-Hara T, Koike S, Nakao N, Hanzawa H, Watanabe K, Yoda S, Yanagitani N, Hata AN, Shaw AT, Nishio M, Fujita N, Isoyama T.	4. 巻 10
2. 論文標題 The new-generation selective ROS1/NTRK inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-11496-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takahashi K, Seto Y, Okada K, Uematsu S, Uchibori K, Tsukahara M, Oh-Hara T, Fujita N, Yanagitani N, Nishio M, Okubo K, Katayama R.	4. 巻 11
2. 論文標題 Overcoming resistance by ALK compound mutation (I1171S + G1269A) after sequential treatment of multiple ALK inhibitors in non-small cell lung cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thoracic Cancer	6. 最初と最後の頁 581-587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.13299.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yanagitani N, Uchibori K, Koike S, Tsukahara M, Kitazono S, Yoshizawa T, Horiike A, Ohyanagi F, Tambo Y, Nishikawa S, Fujita N, Katayama R, Nishio M.	4. 巻 111
2. 論文標題 Drug resistance mechanisms in Japanese anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer and the clinical responses based on the resistant mechanisms.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 932-939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14314.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Arai S, Takeuchi S, Fukuda K, Taniguchi H, Nishiyama A, Tanimoto A, Satouchi M, Yamashita K, Ohtsubo K, Nanjo S, Kumagai T, Katayama R, Nishio M, Zheng MM, Wu YL, Nishihara H, Yamamoto T, Nakada M, Yano S.	4. 巻 15
2. 論文標題 simertinib Overcomes Alectinib Resistance Caused by Amphiregulin in a Leptomeningeal Carcinomatosis Model of ALK-Rearranged Lung Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Oncology	6. 最初と最後の頁 752-765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtho.2020.01.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ono F, Chiba S, Isaka Y, Matsumoto S, Ma B, Katayama R, Araki M, Okuno Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Improvement in predicting drug sensitivity changes associated with protein mutations using a molecular dynamics based alchemical mutation method.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-58877-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Yuki, Okada Koutaroh, Adachi Jun, Abe Yuichi, Narumi Ryohei, Uchibori Ken, Yanagitani Noriko, Koike Sumie, Takagi Satoshi, Nishio Makoto, Fujita Naoya, Katayama Ryohei	4. 巻 6
2. 論文標題 GSK3 inhibition circumvents and overcomes acquired lorlatinib resistance in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 npj Precision Oncology	6. 最初と最後の頁 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41698-022-00260-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sagawa Ray, Sakata Seiji, Gong Bo, Seto Yosuke, Takemoto Ai, Takagi Satoshi, Ninomiya Hironori, Yanagitani Noriko, Nakao Masayuki, Mun Mingyon, Uchibori Ken, Nishio Makoto, Miyazaki Yasunari, Shiraishi Yuichi, Ogawa Seishi, Kataoka Keisuke, Fujita Naoya, Takeuchi Kengo, Katayama Ryohei	4. 巻 7
2. 論文標題 Soluble PD-L1 works as a decoy in lung cancer immunotherapy via alternative polyadenylation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e153323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.153323	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takagi Satoshi, Sasaki Yuki, Koike Sumie, Takemoto Ai, Seto Yosuke, Haraguchi Mizuki, Ukaji Takao, Kawaguchi Tokuichi, Sugawara Minoru, Saito Masanori, Funauchi Yuki, Ae Keisuke, Matsumoto Seiichi, Fujita Naoya, Katayama Ryohei	4. 巻 40
2. 論文標題 Platelet-derived lysophosphatidic acid mediated LPAR1 activation as a therapeutic target for osteosarcoma metastasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 5548 ~ 5558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-021-01956-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 片山量平、藤田直也
2. 発表標題 Targeting drug persistent and resistant cells in driver mutation positive cancer
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 片山量平、藤田直也
2. 発表標題 がん臨床検体を用いた免疫チェックポイント阻害薬耐性機構の探索と分泌型PD-L1バリエント
3. 学会等名 第24回日本がん分子標的治療学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 片山量平
2. 発表標題 ALK rearranged NSCLC ; prediction and simulation of the resistance mutations and therapeutic strategies
3. 学会等名 第61回日本肺癌学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 片山量平
2. 発表標題 再発がん患者検体と初代培養がん細胞を用いた薬剤耐性機構と耐性克服法の探索
3. 学会等名 2020年度日本学術会議・日本薬学会主催シンポジウム「創薬を加速させる革新的な細胞・臓器・個体モデル」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 片山量平、藤田直也
2. 発表標題 Similarity and difference of resistance mechanisms to TKIs and ICI in lung cancer
3. 学会等名 第23回日本がん分子標的治療学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原口瑞樹、キョウ博、瀬戸陽介、高橋和久、片山量平
2. 発表標題 がん免疫環境記憶モデルを利用したICI治療抵抗性因子のゲノムワイドスクリーニング
3. 学会等名 先端モデル動物プラットフォーム 2019年度若手支援技術講習会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大原智子、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 Evaluation of oncogenicity, kinase activity and drug sensitivity of lorlatinib resistant ALK-L1256F mutant.
3. 学会等名 第78回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水裕貴、キョウ博、大原智子、長山聡、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 Targeting BRAF V600E mutant colorectal cancer by drug re-purposing
3. 学会等名 第78回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片山量平、キョウ博、西尾誠人、藤田直也
2. 発表標題 DS-6051b, a next-generation ROS1/NTRK inhibitor overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R in preclinical models
3. 学会等名 第78回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koutaroh Okada, Mitsugu Araki, Tomoko Oh-hara, Makoto Nishio, Yasushi Okuno, Naoya Fujita, Ryohei Katayama
2. 発表標題 Predication of lorlatinib resistance mechanisms and therapeutic strategies to overcome the resistance in ALK rearranged non-small cell lung cancer
3. 学会等名 2019 AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryohei Katayama, Bo Gong, Makoto Nishio, Naoya Fujita
2. 発表標題 Crizotinib resistance mechanisms and potential therapeutic strategies to overcome the resistance in ROS1 rearranged non-small cell lung cancer.
3. 学会等名 2019 AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水 裕貴、丸山 航平、キョウ博、高橋 祐生、藤田 直也、長山 聡、片山 量平
2. 発表標題 薬剤感受性プロファイリングを用いた大腸がん患者由来細胞の特性解析
3. 学会等名 先端モデル動物支援プラットフォーム 成果発表会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Luc Friboulet, Ryohei Katayama, et al	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Academic Press	5. 総ページ数 216
3. 書名 Therapeutic Strategies to Overcome ALK Resistance in Cancer, Volume 13 1st Edition	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ギルテリチニブの種々の変異体に対する適用	発明者 片山量平	権利者 公益財団法人がん研究会
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-20640	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>ALK融合遺伝子陽性肺癌に対する薬剤耐性克服薬の発見 ~ 第3世代ALK阻害薬耐性の克服を目指す ~ https://www.jfcr.or.jp/chemotherapy/pickup/index.html</p> <p>ROS1融合遺伝子陽性肺癌に対する新薬候補化合物DS-6051bの共同研究成果 https://www.jfcr.or.jp/chemotherapy/news/6813.html</p> <p>ALK融合遺伝子陽性肺癌における薬剤耐性がん細胞の新たな治療標的候補を発見 https://www.jfcr.or.jp/laboratory/news/9205.html</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	西尾 誠人 (NISHIO Makoto)		
研究協力者	内堀 健 (UCHIBORI Ken)		
研究協力者	藤田 直也 (FUJITA Naoya)		
研究協力者	高木 聡 (TAKAGI Satoshi)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
フランス	Gustave Roussy Cancer Campus		
米国	Massachusetts General Hospital		