

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：72602

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06327

研究課題名（和文）細胞間相互作用による細胞ダイバーシティー形成機構の解明と疾患治療への応用

研究課題名（英文）Integrated analysis and regulation of cellular diversity for disease treatment

研究代表者

藤田 直也（FUJITA, Naoya）

公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター・所長

研究者番号：20280951

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 237,400,000円

研究成果の概要（和文）：本計画研究では、細胞間相互作用による細胞社会ダイバーシティー形成・維持機構の解析と薬剤開発を目指した。骨肉腫では、血小板と相互作用することで腫瘍増殖と転移が促進されていることを発見し、その克服薬を見出した。治療抵抗性の形質を持つ肺がんのシングルセル解析により、治療薬暴露による腫瘍細胞のダイナミックな変化とともに、抵抗性細胞と類似した発現を示す細胞亜集団の発見と、がん免疫療法への抵抗性を付与する新規機構を発見した。血管新生の系で、血管内皮細胞の運動方程式と周囲微小環境・血管形態のフェーズフィールドを組み合わせた数理モデルから、細胞レベルの現象とマクロな血管網形成を同時に解析できる系を構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腫瘍組織を1つの臓器と見立て、腫瘍を構成するがん細胞と間質細胞や免疫細胞や血小板との相互作用に着目することで、細胞社会ダイバーシティーの成り立ちを明らかにした。1細胞レベルでの解析を行う手法を確立するとともに、様々な新規治療標的及び新規治療法の発見に貢献した。これら研究成果は、治療薬耐性化の分子機構の発見という学術的意義にとどまらず、新たながん治療薬候補の提示といったがん医療への貢献という意味で社会的意義も極めて高い結果となっている。また、薬剤耐性とその克服に量子化学計算を取り入れることができることも証明することができ、計算機科学と薬学の融合といった新興領域創成への貢献も果たした。

研究成果の概要（英文）：In this research project, we aimed to analyze the molecular mechanisms of heterogenous multicellular interaction and organ maintenance, and to develop new molecular-targeting drugs for diseases caused by abnormal cellular interactions. In osteosarcoma, we discovered that interaction with platelets promotes its tumor growth and metastasis, and found a drug to overcome it. From single-cell analysis of patient-derived lung tumors harboring treatment-resistant phenotype, we revealed the existence of drug-resistant persister cells in the therapeutic drug-treated tumors. We also found new resistance mechanisms against cancer immunotherapy. In the system of angiogenesis, we constructed a mathematical model that can simultaneously analyze cell-level phenomena and macrovascular network formation from a mathematical model of the vascular endothelial cell motion and the phase fields of surrounding microenvironment and vascular morphology.

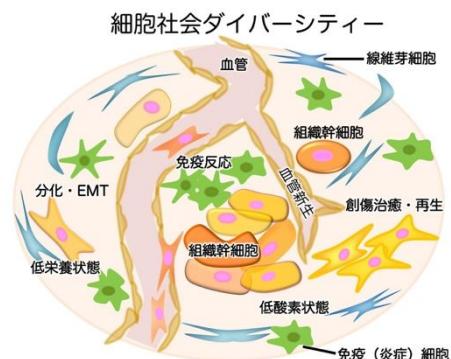
研究分野：がん化学療法

キーワード：癌 細胞・組織 遺伝子 計算機科学 数理科学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

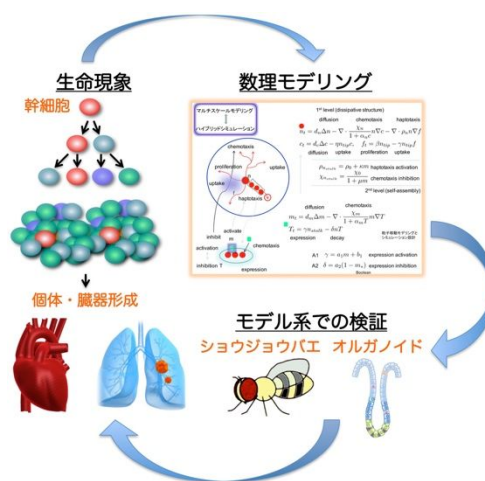
1. 研究開始当初の背景

人体は約 37 兆個の細胞により構成されているが、その細胞集団は均一ではなく、組織幹細胞より分化した多種多様なダイバーシティに富む細胞から構成されている(下図参照)。こうしたダイバーシティに富む細胞が社会を形成していることが環境変化に耐えうる強靱な生体・臓器の維持と形成に重要な役割を果たしている。研究開始当初から続く分子生物学的解析技術の急速な発展により、細胞社会形成に関わる分子機構が個別研究により明らかにされつつあるだけでなく、解明された分子機構を基盤とした再生医療への応用も展開されている。しかし、立体的かつ機能的な臓器を試験管内で再構成することは現在の技術でも不可能であり、このことは、臓器を構成している「細胞社会ダイバーシティ」の解明が未だ不十分であることを示している。多種多様な細胞より構築されている臓器の成り立ちを統合的に理解し、その相互作用を制御するといった新たな視点での基礎研究を進めていく必要があることを示している。



臓器と同等な組織を構築する腫瘍においても、がん幹細胞から分化したがん細胞だけで存在できるわけではなく、非がん細胞である宿主由来の線維芽細胞、免疫細胞、血管内皮細胞などが混在してこれら宿主由来非がん細胞と相互作用することが必須である。研究開始当初から現在に至るまで、がん細胞を直接攻撃する治療薬だけではなく、血管新生阻害剤などの腫瘍内血管内皮細胞を標的にした薬剤もがん治療薬として用いられ、一定の腫瘍抑制効果が認められている。このことは、正常臓器と同様に腫瘍組織内でも細胞社会ダイバーシティが存在しており、細胞間相互作用を乱すことが組織破壊へとつながっていることを示している。よって、「細胞社会ダイバーシティ」を統合的に理解することは、未だ明らかになっていない生体・臓器の構築機構解明といった基礎的研究成果が見込まれるだけでなく、再生医療のさらなる進展や疾病治療薬の創成といった次世代の医療への応用が期待されている。

臓器内におけるダイバーシティに富んだ細胞社会の相互作用やその維持機構を統合的に理解し、キーとなる分子やパスウェイを見出すためには、細胞間相互作用といった複雑系を数学的に表現した数理モデルの構築が不可欠である。電力システムや産業システムなどの複雑系の数理モデリングの構築が研究開始以前から進められていたが、徐々に脳やがんなどの生命現象を対象にした数理モデリングも行われるようになってきた。さらに、研究開始当初に大きく発展し始めたシングルセル(1細胞)解析技術により、シングルセルレベルでの定量的なオミクスデータの取得も可能になってきた。また、そこから得られる細胞間相互作用の膨大なデータをビッグデータとして処理する手法も大きく進展し始めていた。生体恒常性維持に不可欠な臓器内のシングルセルごとの特性及び環境変化応答を解析する技術的な裏付けが整いつつある研究開始当初の絶好な機会を捉え、学術上の大きな意義・インパクトが期待される腫瘍構築の根本原理の解明を、計画研究として進めることにした。



2. 研究の目的

臓器はダイバーシティに富んだ多種多様な細胞集団により構成されているが、そのダイバーシティは臓器内の局所微小環境や偏在する細胞群との相互作用により制御されている。細胞ダイバーシティが存在することが、環境や刺激に対する臓器の強靱性(ロバストネス)へとつながっているが、その詳細は明らかでない。これは、揺らぎのある個々の細胞同士の相互作用を定量的に解析する手段がこれまでなかったことが原因である。そこで本計画研究では、細胞間相互作用によるダイバーシティ形成・維持機構を、ヒト組織およびそのマウス移植モデルなど

を用いて、シングルセルレベルで解析することで明らかにすることを目的とした。また、細胞間相互作用解析から明らかとなった治療薬への抵抗性に関わる分子基盤を見出し、全く新しいコンセプトの治療薬耐性克服法を開発することも目的とした。具体的には、

- (1) がん進展に関わるがん細胞と宿主由来細胞との相互作用に関して、臨床研究に参加同意をいただいた患者さんの外科手術検体などを用いて分子機構解析を行い、数理モデルを開発するとともに、数理モデルより明らかになったキーとなる分子やパスウェイを標的にした新規治療法開発を行う。
- (2) 様々な Driver Oncogene 変異陽性がんの分子標的薬剤耐性機構を解析してきた結果、治療薬耐性化機構は患者間で多様なだけでなく、転移巣・原発巣などの腫瘍間、さらには腫瘍内でも多様性を有していることが明らかとなっている。治療薬耐性に関わる細胞間相互作用変化をシングルセルレベルでゲノム・エピゲノム変化を解析し、細胞ダイバーシティーを生み出す細胞間相互作用の詳細を明らかにする。
- (3) シングルセルレベル解析により得られた膨大なオーミクスデータと治療抵抗性を獲得する段階で生じるがん細胞の遺伝子変異蓄積などの分子進化と細胞多様性出現（細胞進化）に関わるデータを情報基盤として蓄積する。その後、腫瘍組織形成に関わる細胞進化モデルを確立し、効果的治療法の開発を目指す。

3. 研究の方法

以下の研究手法にて、腫瘍組織内のがん細胞ならびに免疫細胞などの役割を明らかにすることで、腫瘍組織構築に関わる細胞社会ダイバーシティーの理解を目指した。

- (1) がんの中でも最も死亡者数の多い肺がんおよび大腸がんに注目し、臨床研究に参加同意をいただいた肺がん患者・大腸がん患者の原発巣および転移巣の臨床手術検体を中心に、新鮮臨床検体を収集し、*in vitro* で培養（PDC）するとともに、検体を直接あるいは PDC をマウスに移植した PDX モデル・PDC-xenograft モデルの樹立をこれまでの研究で培ったノウハウを結集して実施した。特に大腸がんに関しては、同一患者から原発巣および転移巣（肝転移または肺転移）の検体を収集・解析した。また同一患者で採取時期の異なる（化学療法等の治療を挟んだ）症例も集めた。そして、各患者由来細胞株に対応する阻害薬感受性などを検討するとともに、耐性症例からはその耐性機構の解明を目指した。
- (2) 発見した阻害薬抵抗性を生む因子の機能解析やその克服法の探索から、より効果的な標的の同定と長期に亘って効果が持続できる併用療法の可能性を検討した。
- (3) 腫瘍組織のシングルセル解析、腫瘍内細胞外小胞、液性因子の解析を行うべく、培養細胞を用いた共培養系、3次元培養系、臨床手術検体をマウスに移植し作製した PDX モデル、PDC-xenograft、マウス腫瘍細胞を同系マウスに移植した Syngeneic モデル等からのサンプル処理手法を、腫瘍細胞の生存率に注意しながら検討するとともに、腫瘍細胞を組織に近い状態で生存率高く安定して保存できる手法も併せて検討した。
- (4) 腫瘍組織内の免疫環境の解析を目指し、マウス同種移植モデルおよび、臨床検体を用いて、1細胞レベルの遺伝子発現解析と透明化による位置情報解析を並行して行った。

4. 研究成果

肺がん・大腸がんの原発巣および転移巣の検体を収集・解析するとともに、採取した腫瘍組織から PDC（150 株以上）の樹立と PDX モデル・PDC-xenograft モデルの構築に複数成功している。これら検体を用いて、以下の研究成果を挙げた。

(1) 肺がん組織検体を用いた解析

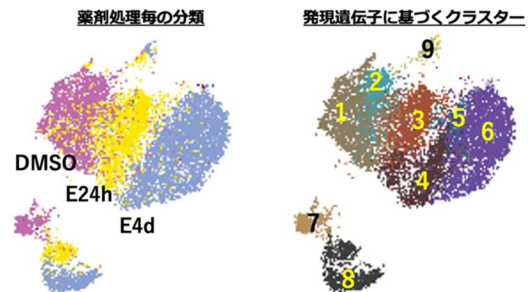
NTRK・ROS1 融合遺伝子陽性がん

肺がんや大腸がんで見られる NTRK 融合遺伝子陽性がんに対し現在 NTRK チロシンキナーゼ阻害薬が複数臨床試験されているが、我々は、その耐性機構を複数世界に先駆けて発表することに成功した（*Mol. Cancer Ther.*, 2017 など）。また、その際にクローン化した細胞株でも、ごく一部の腫瘍細胞から常に抵抗性細胞が生まれていることも発見した。また、ROS1 融合遺伝子陽性のがんでは、薬剤に耐性化した細胞を選択していく中で、逆に阻害薬に依存して増殖することを発見し、そのメカニズムも新たに見出すことができた（*Sci. Reports*, 2017 など）。また、ROS1 融合遺伝子陽性肺がんの耐性克服薬を見出し論文として報告することができた（*Nature Commun.*, 2019）。

EGFR 変異肺がん

EGFR 変異肺がんを用いた検討では、阻害薬抵抗性変異 (EGFR-T790M) の比率が多いほど、次世代の阻害薬が有効であることを臨床検体の解析から発見し報告した (Lung Cancer, 2018 など)。このことは、腫瘍組織内の多様性があると、次世代の阻害薬で治療した際の残存腫瘍が多くなりすぐに再発してしまうことを示しており、再発の元となる残存腫瘍の性質や腫瘍内環境を明らかにすれば、再発リスクを低減した画期的な治療法の開発に結びつけられることが示唆された。さらに、EGFR 変異陽性の肺がん患者から EGFR 阻害薬投薬前ならびに耐性化して再発後の胸水を取得し、胸水がん細胞の 1 細胞発現解析とクロマチン状態を解析するための 1 細胞 ATAC シーケンスを実施することで、治療前と薬剤耐性後の腫瘍細胞の遺伝子発現レベルとクロマチン状態の多様性を見出した (右図)。1 細胞レベルでの遺伝子変異解析の結果、個々のがん細胞の進化を推定できている。これら解析を通じ、腫瘍細胞が抵抗性を獲得していくメカニズムや、その過程に関わる因子群についても明らかにしつつある。また、第一世代 EGFR 阻害薬が効かない抵抗性変異 (EGFR-T790M) の比率が多いほど、EGFR-T790M 変異肺がんにも有効な次世代 EGFR 阻害薬 Osimertinib が有効であることを見出し、耐性変異の種類と出現頻度推定にも成功した (Lung Cancer, 2018, J. Thoracic Oncol., 2018 など)。

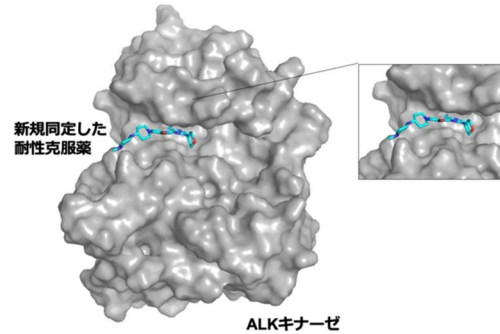
EGFR肺がん患者胸水由来細胞の1細胞解析



ALK 融合遺伝子陽性肺がん

ALK 阻害剤に対して耐性を示した患者検体より、耐性化に寄与する新たな変異を見出すとともに、第三世代 ALK 阻害薬投与により、これまで認められなかった重複変異に伴う耐性化が生じることを明らかにした (EBioMedicine, 2019 など)。そこで、このあらゆる ALK 阻害薬に耐性を示す重複変異にも有効な治療候補薬剤を発見し、右図の様に、コンピュータシミュレーションによりその結合様式の推定に成功した (Nature Commun., 2021)。また、公募研究代表者である岩見教授と共同研究を実施することで、これまでに同定した 20 種以上の ALK 耐性変異の詳細な薬剤感受性等のデータを用いて、耐性を獲得したわずかな腫瘍細胞が治療薬存在下で腫瘍中のドミナントな集団となっていく様子のシミュレーション等を数理モデルを用いて実施し、耐性細胞の増殖速度を推定した条件下であるが、耐性細胞出現の推定が可能となった。

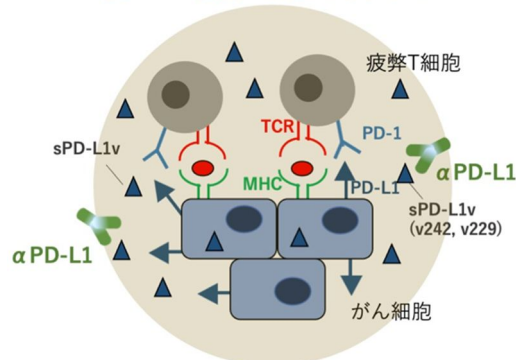
コンピュータシミュレーションによる結合様式推定



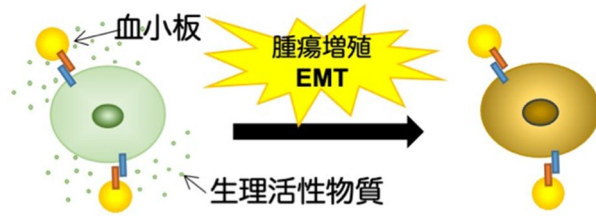
肺がんなどによるがん免疫微小環境の変化

免疫チェックポイント阻害剤である抗 PD-L1 抗体に耐性となった肺がん患者検体の解析から、分泌型の PD-L1 (右図: sPD-L1v) が関与する抗 PD-L1 抗体耐性化機構を発見した (J. Exp. Med., 2019 など)。マウス腫瘍細胞を同系マウスに移植した Syngeneic モデル系でも確認した結果、分泌型の PD-L1 は抗 PD-L1 抗体のデコイとして働き、がん免疫微小環境を変化させていることを見出した。さらに、がん免疫微小環境を詳細に 1 細胞レベルで解析する系が確立し、マウス Syngeneic モデルを用いた腫瘍内微小環境の解析を行った。また、がん転移形成過程の解析により、宿主血小板との相

分泌型PD-L1スプライシングバリエントが抗PD-L1抗体の活性を中和する



相互作用ががん免疫微小環境を変化させることで、がんの悪化が進行していることを見出した。さらに、がん細胞と相互作用する宿主の血小板の機能を詳細に検討することで（右図）、血小板由来分子である LPA を見出すことに成功した（Oncogene, 2021 など）。血小板より放出される LPA がパラクライン的ながん細胞膜表面上の LPA レセプターに作用することでがんの増殖を誘導していた。



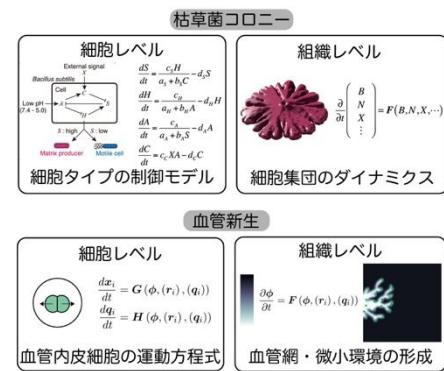
(2) 大腸がん組織検体を用いた解析

大腸がんでは、KRAS 変異陽性、BRAF 変異陽性に加えて、その他のドライバーがん遺伝子陽性のがん細胞株が複数得られており、108 のがん関連遺伝子を標的とした次世代シーケンス解析と標的既知の阻害剤ライブラリーへの感受性試験等の解析から、新たな治療標的候補因子と候補薬剤の同定に成功している。また大腸がんでは、若年者(45歳以下)の患者検体から新たなドライバーがん遺伝子陽性の細胞株を複数樹立することにも成功しており、詳細な解析と新規標的療法の探索へと展開した。

(3) 数理モデルの汎用性の検証

血管新生の系で血管内皮細胞の運動方程式と周囲微小環境・血管形態のフェーズフィールドを組み合わせた数理モデルを提案し、細胞混合などの細胞レベルの現象とマクロな血管網形成が同時に解析できる系を構築した (AIMS Bioengineering, 2022)。さらに、ニワトリ胚中胚葉細胞の集団運動系やショウジョウバエを用いた腸管上皮の細胞多様性系の研究等でも数理モデル解析を行い、多種多細胞な系での数理解析基盤が整いつつある。

細胞ダイバーシティ系のマルチレベル数理モデル



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 21件）

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 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 Takashi Nakazawa, Sohei Tasaki, Kiyohiko Nakai, Takashi Suzuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Multicellular model of angiogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 AIMS Bioengineering	6. 最初と最後の頁 44 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3934/bioeng.2022004	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 Tokuchi, Sugawara Minoru, Saito Masanori, Funouchi 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 -

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 Ito Yukinobu, Minerva Dhisa, Tasaki Sohei, Yoshida Makoto, Suzuki Takashi, Goto Akiteru	4. 巻 370
2. 論文標題 Time Changes in the VEGF-A Concentration Gradient Lead Neovasculature to Engage in Stair-Like Growth	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Springer Proceedings in Mathematics & Statistics	6. 最初と最後の頁 226 ~ 234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-16-4866-3_15	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 Mizuta H, Okada K, Araki M, Adachi J, Takemoto A, Kutkowska J, Maruyama K, Yanagitani N, Oh-hara T, Watanabe K, Tamai K, Friboulet L, Katayama K, Ma B, Sasakura Y, Sagae Y, Kukimoto-Niino M, Shirouzu M, Takagi S, Simizu S, Nishio M, Okuno Y, Fujita N, Katayama R	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) 10.1111/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 該当する

1. 著者名 Nosol Kamil, Romane Ksenija, Irobalieva Rossitza N., Alam Amer, Kowal Julia, Fujita Naoya, Locher Kaspar P.	4. 巻 117
2. 論文標題 Cryo-EM structures reveal distinct mechanisms of inhibition of the human multidrug transporter ABCB1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 26245 ~ 26253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2010264117	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 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) 10.1007/978-981-16-4866-3_15	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 Yanagitani Noriko, Uchibori Ken, Koike Sumie, Tsukahara Mika, Kitazono Satoru, Yoshizawa Takahiro, Horiike Atsushi, Ohyanagi Fumiyoshi, Tambo Yuichi, Nishikawa Shingo, Fujita Naoya, Katayama Ryohei, Nishio Makoto	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 Gong B, Kiyotani K, Sakata S, Nagano S, Kumehara S, Baba S, Besse B, Yanagitani N, Friboulet L, Nishio M, Takeuchi K, Kawamoto H, Fujita N, Katayama R.	4. 巻 216
2. 論文標題 Secreted PD-L1 variants mediate resistance to PD-L1 blockade therapy in non-small cell lung cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 982 ~ 1000
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 Katayama R, Gong B, Togashi N, Miyamoto M, Kiga M, Iwasaki S, Kamai Y, Tominaga Yu, 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) 10.1073/pnas.2010264117	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 Okada Koutaroh, Araki Mitsugu, Sakashita Takuya, Ma Biao, Kanada Ryo, Yanagitani Noriko, Horiike Atsushi, Koike Sumie, Oh-hara Tomoko, Watanabe Kana, Tamai Keiichi, Maemondo Makoto, Nishio Makoto, Ishikawa Takeshi, Okuno Yasushi, Fujita Naoya, Katayama Ryohei	4. 巻 41
2. 論文標題 Prediction of ALK mutations mediating ALK-TKIs resistance and drug re-purposing to overcome the resistance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 105 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2019.01.019	査読の有無 無
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 Uchibori Ken, Inase Naohiko, Nishio Makoto, Fujita Naoya, Katayama Ryohei	4. 巻 13
2. 論文標題 Identification of Mutation Accumulation as Resistance Mechanism Emerging in First-Line Osimertinib Treatment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Oncology	6. 最初と最後の頁 915 ~ 925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtho.2018.04.005	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, Nishikawa Shingo, Uchibori Ken, Oh-hara Tomoko, Yoshizawa Takahiro, Dotsu Yosuke, Koyama Junji, Saiki Masafumi, Sonoda Tomoaki, Kitazono Satoru, Yanagitani Noriko, Horiike Atsushi, Inase Naohiko, Kasahara Kazuo, Nishio Makoto, Katayama Ryohei	4. 巻 117
2. 論文標題 High ratio of T790M to EGFR activating mutations correlate with the osimertinib response in non-small-cell lung cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2017.12.018	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 Sakamoto Kana, Katayama Ryohei, Asaka Reimi, Sakata Seiji, Baba Satoko, Nakasone Hideki, Koike Sumie, Tsuyama Naoko, Dobashi Akito, Sasaki Makoto, Ichinohasama Ryo, Takakuwa Emi, Yamazaki Rie, Takizawa Jun, Maeda Takahiro, Narita Miwako, Izutsu Koji, Kanda Yoshinobu, Ohshima Koichi, Takeuchi Kengo	4. 巻 32
2. 論文標題 Recurrent 8q24 rearrangement in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: association with immunoblastoid cytomorphology, MYC expression, and drug response	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 2590 ~ 2603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-018-0154-5	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 Katayama Ryohei	4. 巻 109
2. 論文標題 Drug resistance in anaplastic lymphoma kinase rearranged lung cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 572 ~ 580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13504	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 Gong Bo, Oh-hara Tomoko, Fujita Naoya, Katayama Ryohei	4. 巻 501
2. 論文標題 3D culture system containing gellan gum restores oncogene dependence in ROS1 rearrangements non-small cell lung cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 527 ~ 533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.05.031	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 Okada Koutaroh, Araki Mitsugu, Sakashita Takuya, Ma Biao, Kanada Ryo, Yanagitani Noriko, Horiike Atsushi, Koike Sumie, Oh-hara Tomoko, Watanabe Kana, Tamai Keiichi, Maemondo Makoto, Nishio Makoto, Ishikawa Takeshi, Okuno Yasushi, Fujita Naoya, Katayama Ryohei	4. 巻 41
2. 論文標題 Prediction of ALK mutations mediating ALK-TKIs resistance and drug re-purposing to overcome the resistance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 105 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2019.01.019	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 Fuse Miho J., Okada Koutaroh, Oh-hara Tomoko, Ogura Hayato, Fujita Naoya, Katayama Ryohei	4. 巻 16
2. 論文標題 Mechanisms of Resistance to NTRK Inhibitors and Therapeutic Strategies in NTRK1-Rearranged Cancers	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 2130 ~ 2143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-16-0909	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48件(うち招待講演 11件/うち国際学会 7件)

1. 発表者名 米倉 晴紀、中澤 嵩、田崎創平、中井清彦
2. 発表標題 Multi-agent modelとphase-fieldモデルによる血管新生シミュレーション
3. 学会等名 日本応用数理学会第18回研究部会連合発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 片山量平、藤田直也
2. 発表標題 Diverse drug resistance mechanisms and overcoming the resistance by drug repurposing
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 丸山航平、清水裕貴、鈴木麻衣、大原智子、藤田直也、長山聡、片山量平
2. 発表標題 Identification of intrinsic resistance mechanisms to KRAS-G12C specific inhibitor using patient derived colorectal cancer cells
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高木 聡、小池 清恵、竹本 愛、菅原 稔、藤田 直也、片山 量平
2. 発表標題 Osteosarcoma promotes pulmonary metastasis via the release of lysophosphatidic acid from activated platelets
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水田隼斗、高木聡、竹本愛、西尾誠人、藤田直也、清水史郎、片山量平
2. 発表標題 FLT3阻害薬ギルテリチニブは多剤耐性ALK陽性肺がんの耐性を克服する
3. 学会等名 第25回日本がんがん分子標的治療学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satoshi Takagi, Ryohei Katayama, Ai Takemoto, Naoya Fujita
2. 発表標題 Regulation of cellular diversity in tumor microenvironment by platelet activation-inducing molecule Podoplanin
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会（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（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水田隼斗、大原智子、小池清恵、岩見真吾、清水史郎、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 薬剤耐性変異予測モデル構築に向けたALK-TKIの薬効評価
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田崎創平
2. 発表標題 環境変動に対する枯草菌の集団形態
3. 学会等名 第32回さいたま数理解析セミナー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田崎創平
2. 発表標題 環境変動に対する枯草菌の集団形態
3. 学会等名 MIMS研究集会「現象と数理モデルー数理モデリング学の形成に向けてー」
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sohei Tasaki
2. 発表標題 Morphologies of Bacillus subtilis communities responding to environmental variation
3. 学会等名 JSPS Core-to-Core Program “Establishing International Research Network of Mathematical Oncology” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田崎創平
2. 発表標題 データ同化による多階層生命科学
3. 学会等名 日本数理生物学会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 キョウ博、清谷一馬、坂田征士、西尾誠人、竹内賢吾、河本宏、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 分泌型PD-L1バリエントを介した免疫チェックポイント治療薬治療耐性機構の発見
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会（招待講演）
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 がんの進化と多様性により生み出される多様な治療抵抗性機構の解析
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片山量平、藤田直也
2. 発表標題 肺がんのチロシンキナーゼ阻害薬耐性と免疫チェックポイント阻害薬耐性
3. 学会等名 第23回日本がん分子標的治療学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ai Takemoto, Nobuhiko Gyobu, Mamoru Kakino, Shinya Fujihara, Naoki Goda, Junya Maeda, Miho Takami, Takao Ukaji, Satoshi Takagi, Ryohei Katayama, Kazue Tsuji-Takayama, Kenji Ichihara, Shinobu Nakayama, Yoshiyuki Ohsugi, and Naoya Fujita
2. 発表標題 Development of a humanized anti-podoplanin antibody inhibiting tumor-dependent platelet activation.
3. 学会等名 The 24th ISCC Symposium（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Bo Gong, Kazuma Kiyotani, Seiji Sakata, Ken Takahashi, Seiji Nagano, Shun Kumehara, Satoko Baba, Benjamin Besse, Noriko Yanagitani, Luc Friboulet, Makoto Nishio, Kengo Takeuchi, Hiroshi Kawamoto, Naoya Fujita, and Ryohei Katayama
2. 発表標題	Identification of secreted PD-L1 variants as a decoy of PD-L1 blockade antibody mediating the therapeutic resistance.
3. 学会等名	2019 AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics (国際学会)
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 (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Yosuke Seto, Ryohei Katayama
2. 発表標題	Investigation of EMT-mediated anti-cancer drug resistance of cancer cells by single-cell RNA-seq analysis
3. 学会等名	SMBE 2019 "The annual conference of the society for molecular biology and evolution" (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	片山量平、岡田康太郎、藤田直也
2. 発表標題	ドライバーがん遺伝子の活性化変異が誘導する分子標的薬耐性と新たな脆弱性
3. 学会等名	第42回日本分子生物学会年会
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 次世代ROS1/NTRK阻害薬DS-6051bによるCrizotinib耐性の克服
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 キョウ博、西尾誠人、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 分泌型PD-L1スプライシングバリエントを介した免疫チェックポイント治療薬耐性機構の発見
3. 学会等名 第23回日本がん分子標的治療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内堀健、西尾誠人、稲瀬直彦、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 オシメルチニブ初回治療のシーケンスで予想される耐性機構としての多重変異について
3. 学会等名 第16回 日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤田直也
2. 発表標題 がん患者検体を用いた腫瘍組織の統合解析と新薬開発
3. 学会等名 理研・生命医科学シンポジウム「新たな生命医科学の融合 ～ゲノム・免疫・疾患システムを究める～」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koutaroh Okada, Shigeo Sato, Naoya Fujita, Ryohei Katayama
2. 発表標題 1st and 2nd generation ALK-TKI rescues the next-generation ALK-TKI resistance mediated by double mutations
3. 学会等名 第22回International Symposium on Cancer Chemotherapy (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 片山量平、藤田直也
2. 発表標題 Driver Oncogene陽性肺がんにおける獲得耐性の分子基盤と新たな治療戦略
3. 学会等名 第76回 日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 藤田直也 (編)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 220
3. 書名 がん微小環境に1細胞レベルで挑む	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>新学術領域「細胞ダイバース」ホームページ http://cdiversity.umin.jp/index.html 【ニュースリリース】ALK融合遺伝子陽性肺がん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 【ニュースリリース】骨肉腫の肺転移機構を解明し、転移阻害薬候補を発見 https://www.jfcr.or.jp/laboratory/news/8782.html 【ニュースリリース】スパコンを用いた長時間MDシミュレーションが解き明かす 変異型EGFRタンパク質の構造と治療薬感受性 https://www.jfcr.or.jp/laboratory/news/8478.html 【ニュースリリース】ALK融合遺伝子陽性肺がん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/laboratory/news/8217.html 【ニュースリリース】ROS1融合遺伝子陽性肺がん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 【プレスリリース】分泌型PD-L1バリエントを介した免疫チェックポイント阻害薬耐性機序の発見 https://www.jfcr.or.jp/chemotherapy/news/6432.html 【プレスリリース】ALK融合遺伝子陽性肺がんに対する薬剤耐性変異予測と、既存薬を活用した耐性克服法の発見 ~ 第3世代ALK阻害薬耐性の克服を目指す ~ https://www.jfcr.or.jp/laboratory/news/5935.html 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 ホームページ https://www.jfcr.or.jp/chemotherapy/department/fundamental/index.html 理研フィジカルバイオロジー研究チーム ホームページ http://www.qbic.riken.jp/phb/</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
研究分担者	高木 聡 (TAKAGI Satoshi) (20582240)	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・研究員 (72602)	腫瘍検体の解析
研究分担者	田崎 創平 (TASAKI Sohei) (50713020)	北海道大学・理学研究院・准教授 (10101)	数理解析
研究分担者	片山 量平 (KATAYAMA Ryohei) (60435542)	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 (72602)	削除：2020年2月10日
研究分担者	竹本 愛 (TAKEMOTO Ai) (20706494)	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・研究員 (72602)	腫瘍組織の解析

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	Universite Paris Saclay		
スイス	ETH Zurich		