

令和 2 年 4 月 20 日現在

機関番号：72602

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H02368

研究課題名(和文)キナーゼ融合型がん遺伝子を標的にした阻害薬に対する耐性化の機構解明と克服法の探索

研究課題名(英文)Molecular analysis of acquired resistance to targeted therapies and search for overcoming drugs

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) 32,700,000円

研究成果の概要(和文)：キナーゼ融合型がん遺伝子はがん化に直接的に関与しているため、阻害薬の開発競争が盛んに行われている。しかし、この阻害薬は治療初期段階では効いても徐々に効かなくなってしまう治療薬耐性が高頻度に生じて再発の原因となるため、この耐性の克服が大きな課題となっている。そこで、治療薬が効かない再発患者検体から樹立した細胞株の分子細胞生物学的解析と遺伝子変異解析を組み合わせた統合解析と克服薬の探索を進めた。その結果、既存のALK阻害薬、ROS1阻害薬、NTRK1阻害剤などへの耐性化に関わる新たな遺伝子変異の同定とその構造学的基盤情報を得ることに成功し、耐性克服につながる治療薬候補を複数見出すことに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

治療薬耐性をもたらす耐性変異や分子細胞生物学的変化を、治療薬が効かなくなったヒト再発検体を用いて検討して治療薬耐性化に関わる遺伝子変異を多数同定したこと、さらにはヒト細胞における治療薬耐性化の分子機構を明らかにしたことは、未知の部分が多く残されているヒト体内における治療薬耐性の一端を明らかにしたという意味で大きな学術的意義がある。また、将来的に起こりうる耐性変異を事前予測可能にしたことと、臨床で用いられている薬剤を多く含むライブラリーをスクリーニングすることで克服薬候補を得られたことは、再発した患者さんに次の治療法をいち早く提供できる成果が挙げたという意味で大きな社会的意義があったと考える。

研究成果の概要(英文)：Kinase fusion oncogenes have been reported to be involved in tumorigenesis. Thus, it is speculated that the kinase fusion-oncogene products are the promising therapeutic targets for the kinase fusion-positive cancers, and many pharmaceutical companies have developed kinase inhibitors as therapeutic agents. The developed kinase inhibitors have elicited remarkable anti-tumor effects in the kinase-fusion positive cancers in the early stages of administration, however, tumors gradually develop resistance to the drugs. Integrated genetic, molecular and cellular analysis of the resistant tumor cells found in the relapsed tumors resulted in the identification of novel resistant mutations in ALK-, ROS1-, NTRK1-positive cancers. Drug screening using the resistant mutation-positive cancers also resulted in the identification of the overcoming drugs.

研究分野：化学療法学

キーワード：癌 薬剤反応性 融合遺伝子 分子標的治療

1. 研究開始当初の背景

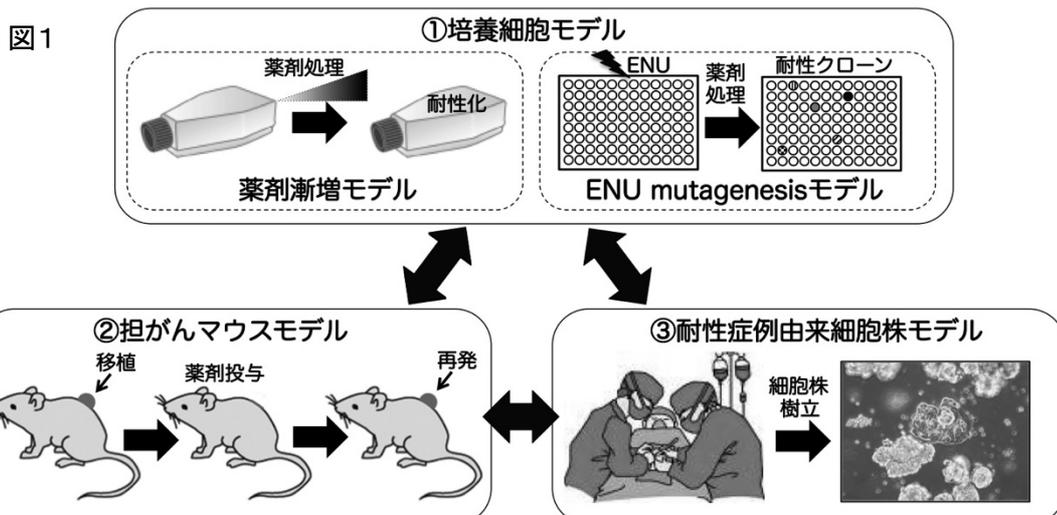
肺がんにおける *ALK* 融合遺伝子の発見を契機として、固形がんにおけるキナーゼ融合型がん遺伝子 (*ROS1* 融合遺伝子、*RET* 融合遺伝子、*NTRK1* 融合遺伝子、*FGFR* 融合遺伝子など) の発見が相次ぎ報告されている。これらキナーゼ融合型がん遺伝子産物は、融合しているキナーゼの活性亢進が直接的にがん化の促進に寄与しているため、特異的な阻害薬は高い抗腫瘍効果を示す可能性がある。実際に、研究開始当初においては、*ALK* や *ROS1* を阻害する Crizotinib が、*ALK* 融合遺伝子陽性あるいは *ROS1* 融合遺伝子陽性がんに対して、実地臨床あるいは臨床試験で高い奏効率を挙げていることが報告されていた。なお、こうしたがん化に直接的に関わるがん遺伝子陽性の固形がんに対する阻害薬の臨床応用としては、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) が先行しており、研究開始当初においては、治療初期から EGFR-TKI への反応性を示さない自然耐性や、一旦奏効した患者さんでも効かなくなってしまう獲得耐性が生じ、こうした治療薬耐性が臨床における治療において大きな問題となっていることが報告されていた。EGFR-TKI への獲得耐性化機構の解析では、標的分子の遺伝子変異、遺伝子増幅、バイパス経路 (代償経路) の活性による耐性化などが明らかとなっている。*ALK*、*ROS1* を阻害する Crizotinib に関しても同様に、臨床試験中から獲得耐性の症例報告が相次ぎ、治療薬耐性の分子機構解明が研究開始当初においては大きな注目を集めていた。

2. 研究の目的

肺がんをはじめとする固形がんの一部では、様々なキナーゼと融合したがん遺伝子のがん化に関わっていることが次々と報告され、こうした報告を元に、これら融合型がん遺伝子産物を標的とした薬剤が次々と開発・上市されている。そこで、これら薬剤の治療薬耐性、特に獲得耐性機構の解析を臨床応用前に検討することで、各キナーゼ融合型がん遺伝子産物を標的にした阻害薬の将来起こりうる治療薬耐性機構を事前に解明するといった学術的成果が望めるだけでなく、その治療薬耐性を克服する新規薬剤・併用薬の開発につながる応用的成果も得られる可能性が示唆されている。そこで本研究課題では、常法である培養細胞を用いた耐性細胞株樹立だけでなく、担がんマウス並びに再発症例からの耐性細胞株樹立を並行して行ない、異なる三つの手法で共通に認められた治療薬耐性に関わる分子機構を解析することで、ヒト体内で実際に起こっている治療薬耐性機構の解明を目指した。さらに、解明された獲得耐性機構を克服する新たな治療法の探索を行なうことで、臨床にフィードバックできる新規克服法・併用療法の開発を目指した。

3. 研究の方法

本研究課題では、培養細胞モデル系、担がんマウスモデル系、再発症例由来細胞株モデル系で耐性細胞株を樹立するとともに、樹立された耐性細胞株の遺伝子変異や活性変化を次世代シーケンサーやリン酸化抗体アレイなどを用いて統合的に解析することで、獲得耐性の分子機構解明に取り組んだ。実際、*ALK*、*ROS1*、*RET* 各融合がん遺伝子産物を標的にした阻害薬への耐性化に関わる分子機構を同定するために、図1に示すように、(1)培養細胞モデル系、(2)担がんマ

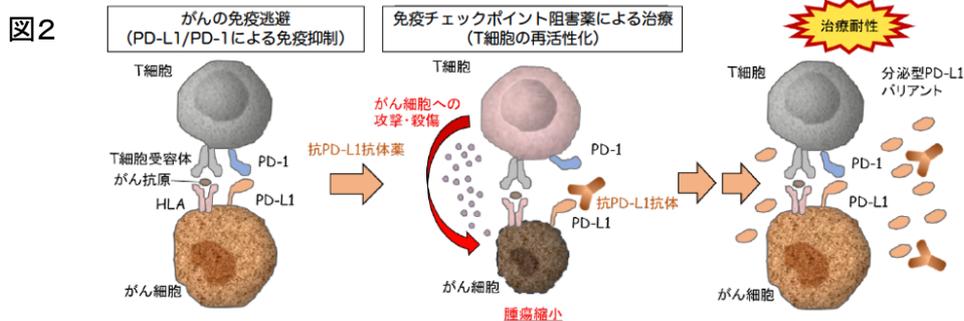


ウスモデル系、(3)再発症例由来細胞株モデル系で、各阻害薬耐性細胞株樹立を進めた。具体的には、(1)各キナーゼ融合型遺伝子を導入した Ba/F3 細胞株あるいは *EML4-ALK* 陽性 H3122 細胞株、*CCDC6-RET* 陽性 LC2/ad 細胞株の培地中に各阻害薬を添加し、その薬剤濃度を徐々に上げていくことで耐性細胞株の樹立を行なう。また、融合遺伝子発現 Ba/F3 細胞株を ENU 処理することで各キナーゼ融合型がん遺伝子に突然変異を誘発し、各阻害薬存在下でも増殖可能な耐性細胞株を樹立した。また、(2)キナーゼ融合型がん遺伝子を内在性に発現する H3122 細胞株などを免疫不全マウスの皮下に移植し、50mm<sup>3</sup> 以上に腫瘍が増大した時点で薬剤の投与を開始し、再発した場合にはその腫瘍を摘出して細胞株の樹立を試みた。さらに、(3)各阻害薬投与前後の臨床検

体（生検、手術サンプルなど）より、細胞株の樹立を試みた。樹立した細胞株は、各阻害薬への感受性を *in vitro* ならびに *in vivo* で検討すると共に、サンガーシーケンス法にて標的分子の遺伝子変異の有無を検討した。

#### 4. 研究成果

キナーゼ融合型がん遺伝子（*ROS1* 融合遺伝子、*RET* 融合遺伝子、*NTRAK1* 融合遺伝子、*FGFR* 融合遺伝子など）を標的とした薬剤に対する自然耐性や獲得耐性などの治療薬耐性は、臨床上の大きな問題となっている。近年のがん治療において大きな変革をもたらしている免疫チェックポイント阻害薬においても、同様な阻害薬への耐性が起きることが近年相次いで報告されており（われわれも PD-L1 分子の異常な RNA スプライシングが生じることで PD-L1 分子が分泌型として放出され、そのために免疫チェックポイント阻害薬の 1 つである PD-L1 抗体薬が効かなくなるといった獲得耐性の原因の一つを見出し報告した（図 2 :Gong B, Fujita N, et al, *J. Exp. Med.*,

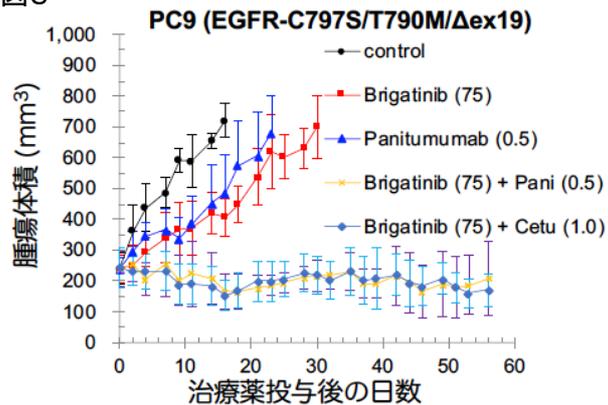


2019)). このように、現代のがん治療において主要な役割を果たしているがん分子標的治療薬やがん免疫チェックポイント阻害薬などには、治療薬耐性という問題が常につきまわっていることが強く示唆されている。そのため、特異的阻害薬が開発されたとしてもすぐにその阻害薬の耐性を克服できる第二世代あるいは第三世代の阻害薬の開発を進めていく必要がある。

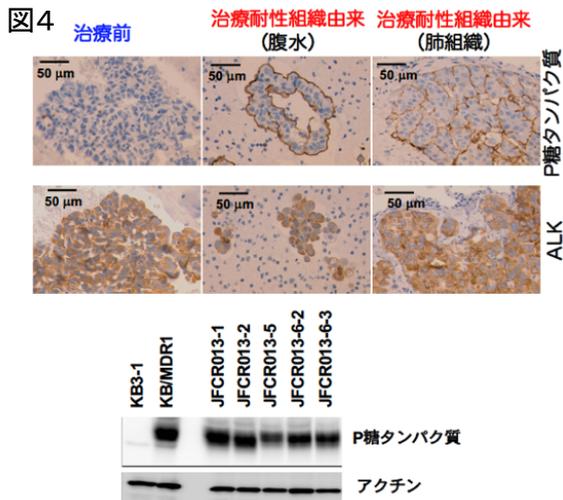
例えば EGFR-TKI においては、第一世代阻害薬である gefitinib や erlotinib への耐性を克服する第二世代阻害薬である afatinib が開発されたが、当初の目標ほどの克服効果は認められていない。そこで第一世代阻害薬に対して耐性を示す T790M 変異にも有効な第三世代阻害薬である osimertinib が開発され、第一世代・第二世代治療薬への耐性を克服可能であることから注目が集まった。しかし、osimertinib の臨床試験中に C797S/T790M 変異が生じた osimertinib 耐性症例が報告されている。われわれはこの C797S/T790M 変異 EGFR にも有効な薬剤をスクリーニングすることで、brigatinib と抗 EGFR 抗体の併用が有効であることを見出し報告した（図 3 :Uchibori K, Fujita N, et al, *Nature Commun.*, 2017）。この併用療法は、osimertinib を第一選択薬として用いることが可能になった現在でも有効な治療法と考えている（Uchibori K, Fujita N, et al, *J. Thorac. Oncol.*, 2018）が、近い将来、見出した併用療法に対しても耐性が生じる可能性がある。このように、治療薬耐性を克服するための新たな治療法の開発は今後も継続していく必要があるが、この治療薬耐性のいちごこの状況を根本的に解決するためには、開発中薬剤の臨床試験中に生じる耐性症例を解析してその耐性化機構を解明していくとともに、培養細胞や担がんマウスモデルを用いた耐性化分子機構の解析を並行して進めることで、治療薬耐性を生じない新たな阻害薬の開発に結びつけるべく研究を進めた。これまでに、(1) 培養細胞モデル系、(2) 担がんマウスモデル系、(3) 耐性症例由来細胞株モデル系といった 3 つのモデル系で並行して耐性細胞株を樹立し、樹立された耐性細胞株の遺伝子変異や活性変化を次世代シーケンサーやリン酸化抗体アレイなどを用いて統合的に解析し、開発中薬剤への耐性化機構を世界に先駆けて解明してきた。具体的には、

① 第二世代 ALK 阻害薬である Ceritinib の培養細胞を用いた耐性株の作製に成功するとともに、再発症例由来細胞株の樹立にも成功し、Ceritinib 耐性に関わる耐性変異を同定に成功するとともに、新たな機構として、Ceritinib が効かなくなった再発症例の組織にお

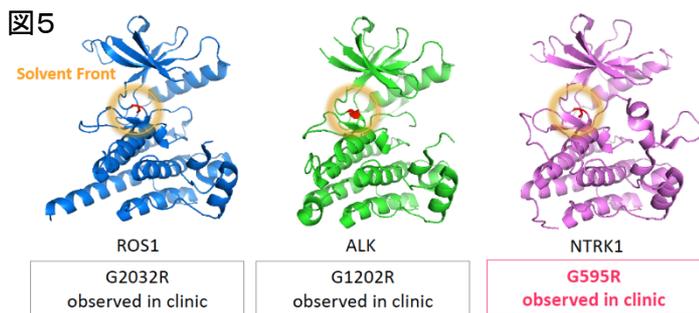
図 3



いては、従来の抗がん剤などの排出に関わるとして知られてきた ABC トランスポーターの1つである P 糖タンパク質が発現亢進しており、この P 糖タンパク質により細胞内にある Ceritinib が細胞外へと排出されることが生化学的な検討によっても確かめられた (図 4 : Katayama R, Fujita N, et al, **EBioMedicine**, 2016)。

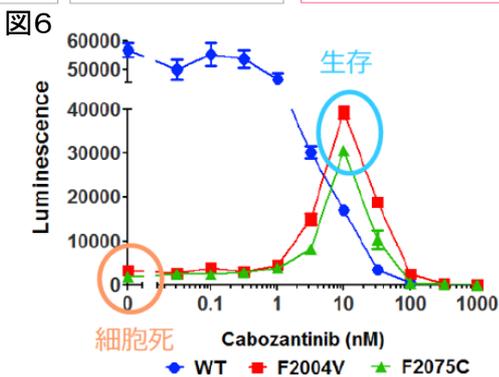


② Neurotrophic receptor tyrosine kinase 1 (NTRK1) 融合型がん遺伝子を標的とした臨床試験中の阻害剤 (Cabozantinib, Entrectinib, LOXO-101 など) への耐性化に関わる遺伝子変異部位の探索を進めた。その結果、ALK や ROS1 融合型がん遺伝子を標的とした阻害剤への耐性化の場合と同様に、NTRK1 の Solvent front 部位である G595 に変異が入ると、



NTRK1 阻害剤に非常に強い耐性を示すことを見出した (図 5 : Fuse MJ, Fujita N, et al, **Mol. Cancer Ther.**, 2017)。

③ ROS1 融合型がん遺伝子陽性のがんにおいて、治療薬 (Cabozantinib) への耐性を示す変異クローンの検索中に、ユニークな阻害薬依存的増殖をする耐性変異 (F2004V と F2075C) を見出した。この低濃度で存在すると増殖能が増加する変異体を見出すことに成功し、その阻害薬依存的増殖のメカニズムに変異を生じると ROS1 融合型がん遺伝子産物のキナーゼ活性が亢進していること、さらには過剰な ROS1 融合型タンパク質によるリン酸化はがん細胞に細胞死を引き起こすことを解明して論文報告した (図 6 : Ogura H, Fujita N, et al, **Sci. Rep.**, 2017)。



④ 第一世代あるいは第二世代の ALK 阻害薬に耐性となった ALK 融合型がん遺伝子陽性肺がんに対して第三世代阻害薬 Lorlatinib が克服薬として用いられるが、将来的には Lorlatinib への耐性化が問題となる可能性がある。そこで、Lorlatinib 耐性変異が生じるかを培養細胞モデル系および担がんマウスモデル系にて検討した。その結果、2つ以上の変異が重複すると Lorlatinib 耐性が生じる場合があること (I1171N 変異に L1198F や L1198H 変異が加わると耐性化する) を見出した。この重複変異の一部は、第一世代の ALK 阻害薬に感受性であり、次世代 ALK 阻害薬に耐性を獲得した後でも再び第一世代 ALK 阻害

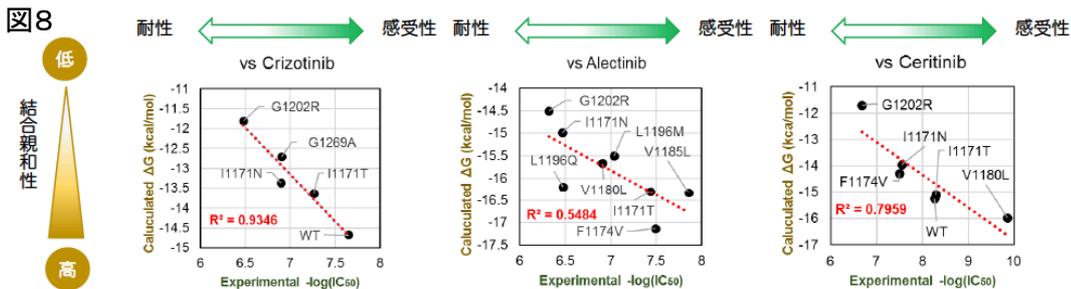
図 7

IC <sub>50</sub> < 50 nM	IC <sub>50</sub> (±SD) nM	Crizotinib	Alectinib	Ceritinib
50 nM < IC <sub>50</sub> < 200 nM	ALK WT	28 (±12)	9.8 (±2.6)	4.5 (±2.1)
200 nM ≤ IC <sub>50</sub>	I1171N	140 (±59)	400 (±69)	18 (±6.9)
	I1171N + L1198F	21 (±4.8)	660 (±110)	520 (±120)
	I1171N + L1196M	350 (±17)	370 (±41)	11 (±0.8)
	I1171N + F1174I	350 (±60)	1300 (±60)	140 (±7.1)
	I1171N + F1174L	440 (±140)	1600 (±500)	160 (±53)
	I1171N + L1198H	160 (±30)	1600 (±420)	540 (±22)
	I1171N + G1269A	670 (±38)	1100 (±95)	14 (±2.9)

薬で治療可能であることも明らかにした (図 7 : Okada K, Fujita N, et al, **EBioMedicine**, 2019)。

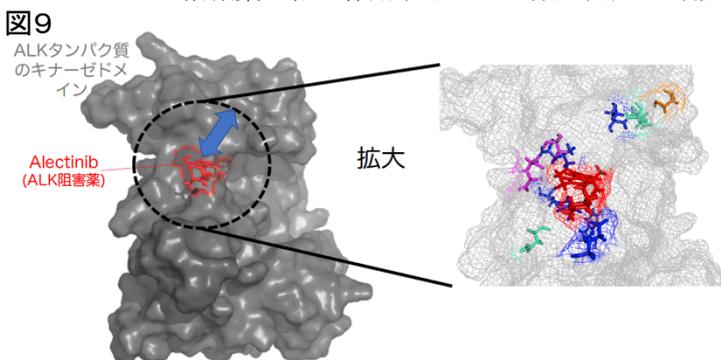
⑤ 上記④の解析結果を、標的分子である ALK 融合タンパク質の立体構造上の位置に当てはめて、阻害薬と標的分子の相互作用に及ぼす影響 (結合親和性) をスパコンの「京」を用いた in silico シミュレーションした結果、結合親和性と治療薬への耐性・感受性には直線

的な相関が認められることを明らかにした (図8 : Okada K, Fujita N, et al, EBioMedicine, 2019)。この結果は、京都大学大学院医学研究科の奥野恭史教授との共同

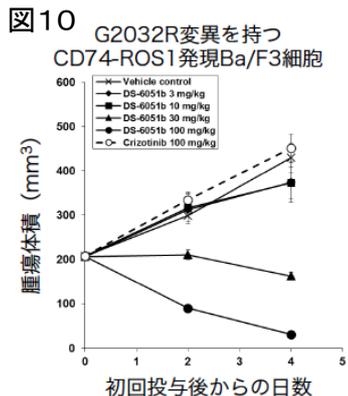


研究成果である。このように、標的分子と治療薬の共結晶構造が明らかになれば、その構造の in silico シミュレーションにより治療薬が相互作用するアミノ酸の同定が可能になり、そのアミノ酸変異が治療薬耐性に直結することを示唆している (図9)。

さらには、治療薬との相互作用に関わるアミノ酸変異に影響されない新規薬剤の創製へと展開可能であることも示唆され、獲得耐性を生じない夢のような新規治療薬の開発につながる事が示唆された。



- ⑥ ROS1 融合遺伝子陽性の肺がん細胞株に対して、現在は Crizotinib や Entrectinib などが治療薬として用いられているが、Crizotinib に耐性となった ROS1 融合遺伝子陽性がんの耐性克服薬として、以前に見出し報告していた c-MET/RET/VEGFR 阻害薬 Cabozantinib (XL184) (Katayama R, Fujita N, et al, Clin. Cancer Res., 2015) に加え、新たに ROS1/NTRK 阻害剤として開発中の薬剤である DS-6051b を見出すことに成功した (Katayama R, Fujita N, et al, Nature Commun., 2019)。特に、Crizotinib に高度耐性を示す G2032R 変異を持つ ROS1 融合遺伝子陽性のヒト肺がん細胞株に対しても DS-6051b は腫瘍縮小効果を示しており (図10)、今後の克服薬としての臨床開発を期待させる成果を得た。



などの成果を得、それぞれの成果に関しては各々論文発表を行った。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Takahashi Ken, Seto Yosuke, Okada Koutaroh, Uematsu Shinya, Uchibori Ken, Tsukahara Mika, Ohhara Tomoko, Fujita Naoya, Yanagitani Noriko, Nishio Makoto, Okubo Kenichi, Katayama Ryohei	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 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 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 Koutaroh Okada, Mitsugu Araki, Takuya Sakashita, Biao Ma, Ryo Kanada, Noriko Yanagitani, Atsushi Horiike, Sumie Koike, Tomoko Oh-hara, Kana Watanabe, Keiichi Tamai, Makoto Maemondo, Makoto Nishio, Takeshi Ishikawa, Yasushi Okuno, Naoya Fujita, Ryohei Katayama	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 Bo Gong, Tomoko Oh-hara, Naoya Fujita, Ryohei Katayama	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 Biochem. Biophys. Res. Commun.	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 Ken Uchibori, Naohiko Inase, Makoto Nishio, Naoya Fujita, Ryohei Katayama	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 J. Thorac. Oncol.	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 Hayato Ogura, Yuka Nagatake-Kobayashi, Jun Adachi, Takeshi Tomonaga, Naoya Fujita, Ryohei Katayama	4. 巻 7
2. 論文標題 TKI-addicted ROS1-rearranged cells are destined to survival or death by the intensity of ROS1 kinase activity.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci. Reports	6. 最初と最後の頁 5519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-05736-9	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 Miho Jane Fuse, Koutaroh Okada, Tomoko Oh-hara, Hayato Ogura, Naoya Fujita, Ryohei Katayama	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 Mol. Cancer Ther.	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 -

1. 著者名 Ken Uchibori, Naohiko Inase, Mitsugu Araki, Mayumi Kamada, Shigeo Sato, Yasushi Okuno, Naoya Fujita, Ryohei Katayama	4. 巻 8
2. 論文標題 Brigatinib combined with anti-EGFR antibody overcomes osimertinib resistance in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Commun.	6. 最初と最後の頁 14768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms14768	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 Noritaka Tanaka, Tetsuo Mashima, Anna Mizutani, Ayana Sato, Aki Aoyama, Bo Gong, Haruka Yoshida, Yukiko Muramatsu, Kento Nakata, Masaaki Matsuura, Ryohei Katayama, Satoshi Nagayama, Naoya Fujita, Yoshikazu Sugimoto, Hiroyuki Seimiya	4. 巻 16
2. 論文標題 APC mutations as a predictive biomarker for sensitivity to tankyrase inhibitors in colorectal cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol. Cancer Ther.	6. 最初と最後の頁 739-751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-16-0578	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 R, Sakashita T, Yanagitani N, Ninomiya H, Horiike A, Friboulet L, Gainor JF, Motoi N, Dobashi A, Sakata S, Tambo Y, Kitazono S, Sato S, Koike S, John Iafrate A, Mino-Kenudson M, Ishikawa Y, Shaw AT, Engelman JA, Takeuchi K, Nishio M, Fujita N.	4. 巻 3
2. 論文標題 P-glycoprotein mediates ceritinib resistance in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 54-66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2015.12.009	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

〔学会発表〕 計33件（うち招待講演 12件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 藤田直也
2. 発表標題 がん治療薬開発のこれまでと未来
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 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（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田康太郎, 藤田 直也, 西尾 誠人, 足立 淳, 朝長 毅, 片山 量平
2. 発表標題 EML4-ALK融合タンパク質の新規リン酸化基質の同定とがん化メカニズムの解明
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 大原智子、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 第3世代 ALK 阻害薬 Lorlatinib 耐性を示す ALK-L1256F 変異 の特性解析
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 岡田康太郎、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 ALK-L1256F変異体は第3世代ALK阻害薬Lorlatinibに高度耐性を示し、第2世代ALK阻害薬Alectinibに高感受性を示す
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 片山量平、藤田直也
2. 発表標題 肺がんにおける分子標的薬耐性機構解析と耐性克服法予測の可能性
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小池清恵、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 三次元培養システムによるRET再構成肺癌細胞の薬物感受性評価システムの確立
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片山量平、岡田康太郎、藤田直也
2. 発表標題 肺がん分子標的薬耐性メカニズムの探索と耐性機構予測への挑戦
3. 学会等名 第22回日本がん分子標的治療学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田康太郎、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 次世代 ALK 阻害薬 Lorlatinib 耐性重複変異の発見とその治療戦略の示唆
3. 学会等名 第 2 2 回日本がん分子標的治療学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 キョウ博、大原智子、小池清恵、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 非接着培養を用いた新規 ROS1 阻害剤評価系の構築
3. 学会等名 第 2 2 回日本がん分子標的治療学会
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 藤田直也
2. 発表標題 Development of the molecular targeted therapy in memory of Dr. Takashi Tsuruo
3. 学会等名 第 7 6 回 日本癌学会学術総会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 内堀 健、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 ブリガチニブと抗EGFR抗体の併用がC797S / T790M変異によるオシメルチニブ耐性を克服する
3. 学会等名 第76回 日本癌学会学術総会
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

1. 発表者名 大原智子、佐藤重夫、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 Resistance mechanisms to NTRK-TKIs in NTRK1 rearranged cancer平
3. 学会等名 第76回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 内堀健、稲瀬直彦、荒木望嗣、鎌田真由美、佐藤重男、奥野恭史、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 EGFR-C797S/T790M多剤耐性肺癌に対する新規療法
3. 学会等名 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会（JSMO）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡田康太郎、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 G1202R変異型EML4-ALKの変異蓄積による次世代ALK阻害剤Lorlatinib耐性の獲得
3. 学会等名 第20回日本がん分子標的治療学会
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多様な分子標的薬耐性とその克服法
3. 学会等名 第20回日本がん分子標的治療学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小池清恵、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 cMET増幅を介したALK阻害薬耐性とその克服法
3. 学会等名 第20回日本がん分子標的治療学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ryohei Katayama, Miho Jane Fuse, Tomoko Oh-hara, Hayato Ogura, Naoya Fujita
2. 発表標題 Identification of the molecular mechanisms of resistance to NTRK inhibitors and the potential therapeutic strategies in NTRK1-rearranged cancers.
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hayato Ogura, Jun Adachi, Takeshi Tomonaga, Naoya Fujita, Ryohei Katayama
2. 発表標題 Analysis of "drug addiction" mechanisms in the drug-resistant ROS1-rearranged cancer cells.
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 内堀健、藤田直也、片山量平、稲瀬直彦
2. 発表標題 第3世代EGFR-TKIの耐性機構C797S変異に対する阻害薬の発見
3. 学会等名 第57回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 小倉隼人、足立淳、朝長毅、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 Excessive oncogene signaling induced "drug addiction" characteristic
3. 学会等名 第75回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ken Uchibori, Naoya Fujita, Ryohei Katayama
2. 発表標題 Identifications of inhibitors which can overcome acquired resistance to third-generation EGFR-TKI
3. 学会等名 第75回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 大原智子、西尾誠人、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 cMET gene amplification mediated ALK-TKI resistance
3. 学会等名 第75回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 藤田直也
2. 発表標題 がんの難治性に関わる治療薬耐性化と転移を克服する薬剤の探索
3. 学会等名 第814回 千葉県がんセンター集談会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 小池清恵、藤田直也、片山量平
2. 発表標題 ABCトランスポーターを介したALK阻害薬耐性
3. 学会等名 第20回日本がん分子標的治療学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ryohei Katayama, Sumie Koike, Tomoko Oh-hara, Makoto Nishio, Naoya Fujita
2. 発表標題 FGFR3またはcMETの過剰活性化を介したALK阻害薬耐性機構の発見
3. 学会等名 第20回日本がん分子標的治療学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 藤田直也
2. 発表標題 キナーゼ融合型がん遺伝子を標的にした治療薬への耐性化機構の解明とその克服
3. 学会等名 平成27年度「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」 公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 片山量平、小池清恵、西尾誠人、藤田直也
2. 発表標題 培養細胞株と患者検体を用いたALK阻害薬耐性機構の解析
3. 学会等名 第19回日本がん分子標的治療学会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 藤田直也
2. 発表標題 がんの再発に関わる薬剤耐性と転移を標的にした創薬
3. 学会等名 第3回 次世代バイオ・医療技術研究会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 藤田直也
2. 発表標題 がんの再発に関わる薬剤耐性と転移を標的にした創薬
3. 学会等名 第3回 次世代バイオ・医療技術研究会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 藤田直也
2. 発表標題 がんの再発に関わる薬剤耐性と転移を標的にした創薬
3. 学会等名 第3回 次世代バイオ・医療技術研究会（招待講演）
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 EGFR-TKI耐性を獲得した肺癌の治療薬	発明者 片山量平、内堀健、 藤田直也	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、PCT/JP2017/018573	出願年 2016年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>がん研究会がん化学療法センターのホームページ  <a href="https://www.jfcr.or.jp/chemotherapy/index.html">https://www.jfcr.or.jp/chemotherapy/index.html</a>  がん研究会基礎研究部のホームページ  <a href="https://www.jfcr.or.jp/chemotherapy/department/fundamental/index.html">https://www.jfcr.or.jp/chemotherapy/department/fundamental/index.html</a>  ROS1融合遺伝子陽性肺癌に対する新薬候補化合物の治療効果  <a href="https://www.jfcr.or.jp/chemotherapy/news/6813.html">https://www.jfcr.or.jp/chemotherapy/news/6813.html</a>  免疫チェックポイント阻害剤（抗PD-L1抗体）への耐性かに関わる新規メカニズムの発見  <a href="https://www.jfcr.or.jp/chemotherapy/news/6432.html">https://www.jfcr.or.jp/chemotherapy/news/6432.html</a>  ALK融合遺伝子陽性肺癌に対する薬剤耐性変異予測_プレスリリース  <a href="https://www.jfcr.or.jp/chemotherapy/news/5935.html">https://www.jfcr.or.jp/chemotherapy/news/5935.html</a></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	片山 量平  (Katayama Ryohei)		
研究協力者	内堀 健  (Uchibori Ken)		