

令和 4 年 5 月 7 日現在

機関番号：34419  
研究種目：基盤研究(C) (一般)  
研究期間：2018～2021  
課題番号：18K07336  
研究課題名(和文) EGFRキナーゼ阻害剤獲得耐性機序を治療前に予測する分子マーカーの探索とその応用

研究課題名(英文) Exploration of predictive molecular biomarkers for acquired resistance mechanisms to EGFR tyrosine kinase inhibitors

研究代表者  
須田 健一 (Suda, Kenichi)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：30631593

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではEGFR-TKI獲得耐性機序を治療前に予測する分子マーカーは同定できなかったが、TKIの種類によって治療早期にがん細胞が生き残るメカニズムが異なること、その機序のひとつとしてRYKを同定した。また「TKI獲得耐性機序はそもそも同一患者内の異なる病巣で同じか」という臨床的疑問についても検討し、約半数で耐性機序が不均一であることを報告した。一方、研究期間中に、MET変異、KRAS G12C変異、EGFR exon 20挿入変異、HER2変異を有する肺がんに対する分子標的治療薬の有用性が報告され、さらに一部は臨床応用されたため、これらの新規分子標的薬に対する獲得耐性機序も探索した。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

EGFR遺伝子変異のある肺がん(本邦では肺腺がんの約半数を占めるとされている)において、第一選択の薬物療法はEGFRキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)である。EGFR-TKIは著明な臨床効果を示すが、約1～2年以内に薬剤耐性が出現し、その耐性機序は多岐にわたることが報告されている。本研究では、耐性機序を治療開始前のバイオマーカーで予測可能か、(耐性獲得前の)EGFR-TKI治療早期にがん細胞が生き残るメカニズム、同一患者内の異なる病巣で耐性機序が異なる場合があるか、ある場合はその頻度、についての検討を通して、獲得耐性を克服するために必要な基礎データを創出した。

研究成果の概要(英文)：During the study period, we could not identify pre-treatment molecular biomarkers that predicts the acquired resistance mechanisms to EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs). However, we observed that the mechanisms by which cancer cells survive in the early stage of EGFR-TKI exposure differs depending on the type of TKI, and that RYK is one of the mechanisms. We also examined inter-tumor heterogeneity of acquired resistance mechanisms to EGFR-TKIs in the same patients. We observed that two different resistance mechanisms have developed, depending on the metastatic sites, in about half of the patients. In addition, during the study period, several novel molecular-targeted agents have been developed for lung cancers with MET exon 14 skipping mutation, KRAS G12C mutation, EGFR and HER2 exon 20 insertion mutations (and some have been already approved for clinical use), therefore, we also explored acquired resistance mechanisms to these agents.

研究分野：外科腫瘍学

キーワード：EGFR遺伝子変異 肺腺がん 分子標的治療薬 獲得耐性 tumor heterogeneity

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、多くの新規薬剤が肺がん治療に臨床応用されてきたが、肺がんは依然として本邦がん死亡原因の第1位である。ドライバー変異を有する進行・再発肺がん(EGFR肺がん、ALK肺がん、ROS1肺がんなど)に対する第一選択薬は、それぞれのドライバー変異を抑制する分子標的治療薬(それぞれEGFR-TKI、ALK-TKI、ROS1-TKIなど)である。これらの薬剤の奏効率は極めて高いものの、約1~2年以内にほとんどの患者で獲得耐性が生じ、臨床上問題となっている。肺がん分子標的治療薬に対する獲得耐性機序については、これまでも数多くの研究がおこなわれており、そのメカニズムは非常に多岐にわたることが判明している。肺がん分子標的治療薬の治療成績をさらに向上させるためには、(特に新規の分子標的薬に対しては)獲得耐性機序を新規に同定する研究に加え、獲得耐性機序を踏まえた上での新たな治療戦略の提唱も求められている。

本邦を含む東アジア人ではEGFR肺がんの頻度が高いこともあり(本邦肺腺がんの約50%)、当科ではEGFR-TKIに対する獲得耐性機序に関する研究を主軸に、解析を進めてきた。

### 2. 研究の目的

#### 2-1. 獲得耐性の出現を防ぐ(または遅らせる)治療戦略の提唱

##### 2-1-1. EGFR-TKI 獲得耐性機序の予測可能性に関する検討

分子標的治療薬の治療開始前に、出現する可能性の高い獲得耐性機序を予測することができれば、治療初期からの併用療法により、獲得耐性の出現を抑制できる可能性がある[Suda K, et al. J Thorac Oncol 2017 で提唱]。本研究に先立って実施した *in vitro* 解析で、CD44 高発現が上皮間葉転換(EMT)による獲得耐性の出現を予測できる可能性が示されたため、本研究ではCD44高発現のバイオマーカーとしての意義について、臨床検体を用いて検討した。また、獲得耐性をきたした臨床例についても解析をおこない、耐性機序の予測可能性について評価した。

##### 2-1-2. Drug tolerance に関する分子機序の探索

分子標的治療薬を用いた治療の初期(がん細胞が耐性機序を獲得する前)にがん細胞がわずかながら生き残り、この生き残ったがん細胞から獲得耐性細胞が出現することが示されている。分子標的治療薬による治療の初期に生き残るがん細胞は drug tolerant cells (DTCs) と呼ばれており、本研究ではDTCsが生き残る分子機序の解明も目的のひとつとした。

##### 2-2. 新規獲得耐性機序の探索

本研究の実施期間中も、さまざまな新規分子標的治療薬が開発され、その一部は臨床応用されることが期待されていた。このため、新規分子標的治療薬について獲得耐性機序を探索することも、本研究の目的のひとつとした。

### 3. 研究の方法

#### 3-1. 獲得耐性の出現を防ぐ(または遅らせる)治療戦略の提唱

##### 3-1-1. EGFR-TKI 獲得耐性機序の予測可能性に関する検討

EGFR 肺がん外科切除例について、主腫瘍(原発巣)およびリンパ節転移巣のCD44発現を免疫組織化学染色(IHC)にて評価した。CD44発現の heterogeneity (原発巣とリンパ節転移巣で発現レベルが異なるかの評価)を検討するとともに、EGFR-TKI が用いられた患者では、CD44発現レベルと獲得耐性機序との関連について検討した。

また、獲得耐性機序を予測し得るかという命題にも直結する「EGFR-TKI 獲得耐性機序はそもそも同一患者内において homogeneous (均一) なのか」という臨床的疑問を解決するため、EGFR-TKI 獲得耐性後の剖検症例を用いて、獲得耐性機序の heterogeneity を評価した。

##### 3-1-2. Drug tolerance に関する分子機序の探索

EGFR 変異を有する肺がん細胞株を、高濃度のEGFR-TKIに短期間曝露させ、生き残った細胞を回収した。この生き残った細胞は、EGFR-TKI に対する抵抗性を示すものの、薬剤を含まない通常の培地で1ヶ月培養することでEGFR-TKI に対する抵抗性が消失するため、DTCs と考えられた。DTCs について、phospho-RTK アレイをおこない親株でのデータと比較することで、DTCs で活性化している分子を探索した。同定された分子について、ノックダウン実験などをおこない、DTCs が生き残る分子機序であることを確認した。

##### 3-2. 新規獲得耐性機序の探索

本研究の実施期間中には、HER2 肺がんやEGFR exon 20 挿入変異を有する肺がんに対する pan-ERBB-TKIs、MET exon 14 スキッピング肺がんに対するMET-TKIs、KRAS G12C 肺がん

んに対する KRAS G12C 阻害剤などが次々と開発された。本研究では、主に Ba/F3 細胞株を用いた実験系<sup>3</sup>を用いて、これらの分子標的治療薬に対する獲得耐性機序を探索した。

#### 4. 研究成果

##### 4-1. 獲得耐性の出現を防ぐ（または遅らせる）治療戦略の提唱

##### 4-1-1. EGFR-TKI 獲得耐性機序の予測可能性に関する検討

EGFR 肺がん外科切除例について、主腫瘍（原発巣）とリンパ節転移巣について CD44 発現レベルを比較したところ、両者で発現レベルは同程度であり、バイオマーカーとして、生検部位に左右されないマーカーとなり得ることが示された。しかし、EGFR-TKI が投与され、獲得耐性後に生検がおこなわれた患者の検討では、獲得耐性機序と CD44 発現レベルに明らかな関連は認めなかった<sup>1</sup>。

また、第 1 または第 2 世代 EGFR-TKI に対する獲得耐性をきたした 24 名の患者サンプルを用いた検討では、約半数の症例で 2 つの異なる耐性機序が検出された（図 1）。このような耐性機序に heterogeneity のあった患者では、耐性機序が均一であった患者と比して、EGFR-TKI の治療成功期間が有意に短かった（4.7 ヶ月 vs. 14.7 ヶ月,  $p=0.0004$ ）。また、1 ヶ所以上の耐性病変で T790M 2 次的変異（第 3 世代 EGFR-TKI による治療効果が期待される）が検出された患者は 83%であった<sup>2</sup>。

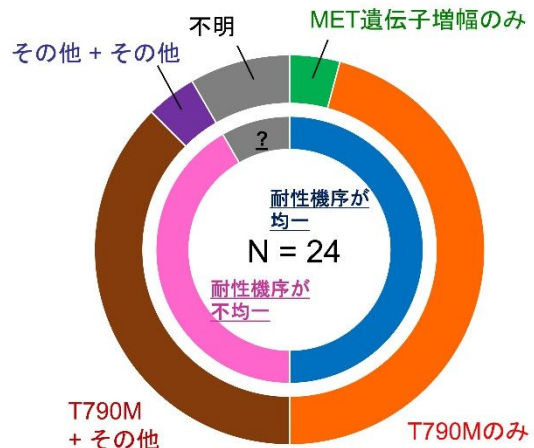


図1. EGFR-TKI 獲得耐性機序の inter-tumor heterogeneity. 約半数の患者で2つの異なる耐性機序が検出された。

##### 4-1-2. Drug tolerance に関する分子機序の探索

さまざまな EGFR 変異陽性肺がん細胞株（HCC4006, HCC827, H3255, PC-9, H1975）について DTCs を誘導する実験をおこなったところ、細胞株によって EGFR-TKI 曝露初期に生じるシグナル活性化に差異があることを同定した。また、EGFR-TKI の種類や濃度によっても、DTCs が誘導されるか否かが異なることも同定した。PC9 細胞株では、オシメルチニブ（600nM：臨床的に到達可能な濃度より設定）でもアファチニブ（60nM：同上）でも DTCs が誘導されたのに対し、HCC4006 細胞株では、オシメルチニブ曝露でのみ DTCs が誘導され、オシメルチニブの濃度を下げると DTCs が誘導されなくなった。このため、EGFR のリン酸化レベルと DTCs の誘導について検討したところ、HCC4006 細胞株では、EGFR のリン酸化が強力に抑制された際に、RYK 分子が活性化し、DTCs が誘導されることを見出した（図 2）。EGFR-TKI に対する DTCs 誘導の分子機序については、我々の報告も含め多くの研究がおこなわれていたが、それらを包括的にまとめた文献はなかったため、本研究期間中にそれらを網羅した総説も執筆した。

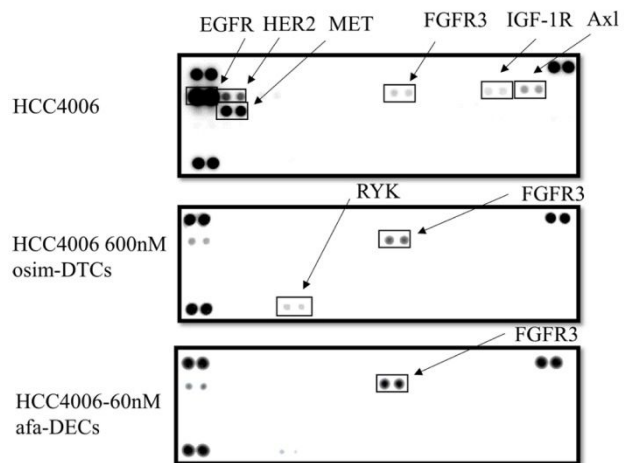


図2. 各細胞株でリン酸化している受容体型チロシンキナーゼ（RTK）。治療前の親株では、EGFRやMETをはじめ、さまざまなRTKのリン酸化が見られる（上段）が、600nM オシメルチニブ曝露で樹立されたDTCsでは、多くのRTKのリン酸化が抑制され、RYKのリン酸化が検出されるようになった（中段）。60nM アファチニブで処理した場合にはRYKのリン酸化は認めなかった（下段）。

##### 4-2. 新規獲得耐性機序の探索

上述の通り、本研究の実施期間中に開発が進んだ分子標的治療薬について、その獲得耐性機序を Ba/F3 細胞株を用いた実験系にて探索した。

HER2 exon 20 挿入変異モデルでは、poziotinib や tarloxotinib-E に対する獲得耐性機序として、C805S 変異（EGFR の C797S 変異と相同）が 2 次的に生じることを同定した。一方、EGFR exon 20 挿入変異モデルでは、poziotinib や tarloxotinib-E に対する獲得耐性機序として、T790M や C797S 2 次的変異が生じること、exon 20 挿入変異のサブタイプによって、どちらの 2 次的変異が生じやすいかに偏りがあることを同定した<sup>4</sup>。

また、MET exon 14 スキッピング変異モデルでは、type I MET-TKIs と type II MET-TKIs で生じ得る 2 次的耐性変異が異なること、また、type I MET-TKI で生じる 2 次的変異の多くが type II MET-TKI で克服可能であり、type II MET-TKI で生じる 2 次的変異の多くが type I MET-TKI で克服可能であることを見出した。さらに KRAS G12C 変異モデルでは、2 種類の KRAS G12C 阻害剤について検討をおこない、さまざまな 2 次的変異がそれぞれの阻害剤に対し耐性をもたらし得ることを同定した ( 図 3 )<sup>5</sup>。

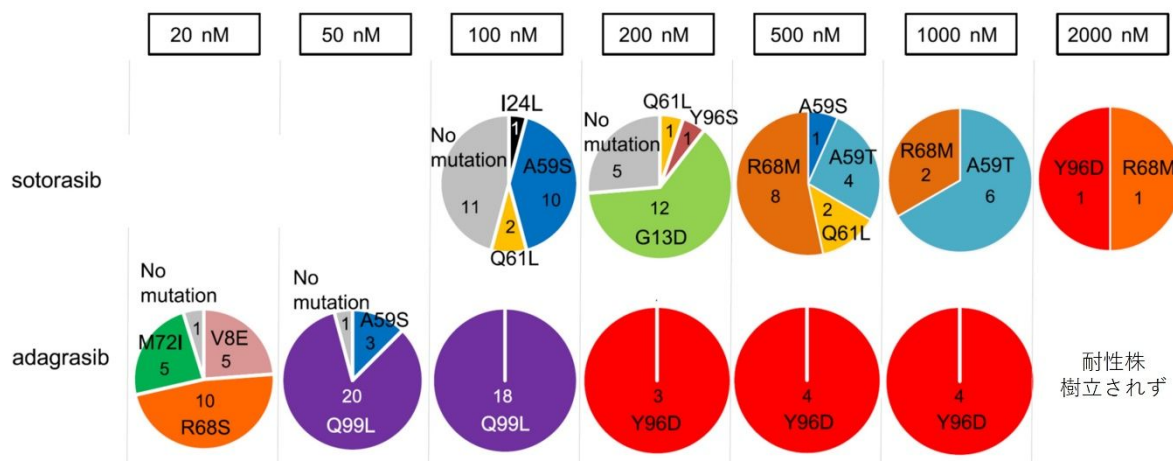


図3. KRAS G12C変異モデルに対するソトラシブとアダグラシブを用いた耐性誘導実験。各濃度で検出された2次的変異の種類を、薬剤別に示す。

#### 4 - 3 . その他の研究結果

これらの研究に加え、EGFR 肺がんの臨床病理学および分子生物学的特徴をさらに明らかにすべく、当科肺がん切除例を用いた検討もおこなった。具体的には、2 種類の EGFR 変異 ( EGFR compound mutations と呼ばれる ) を有する肺がんでは、2 種類の EGFR 変異が均一に存在することを同定した。また、稀に肺がんの実臨床で見られる、充実成分を主体とした肺がんにも関わらず FDG-PET 検査にて異常集積が乏しい肺がん ( “ 枯れた肺がん ” と呼ばれる ) についても検討をおこない、このような肺がんでは EGFR 変異の頻度が高いことを見出した ( 図 4 )<sup>6</sup>。

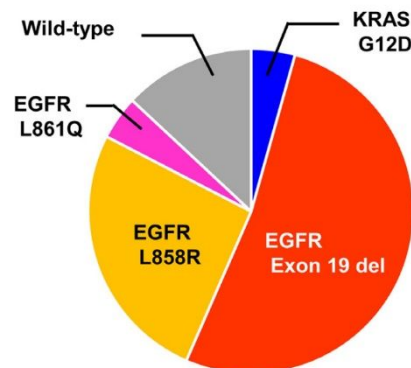


図4. “枯れた肺がん”におけるドライバー変異の頻度

#### 参考文献リスト

1. Suda K, Rivard C, Yu H, et al. P68.12 Inter-Tumor Heterogeneity of CD44 Expression in Non-Small Cell Lung Cancers / EGFR Mutated Lung Adenocarcinomas. J Thorac Oncol. 2021; 16(10), Suppl S1203-S1204.
2. Suda K, Murakami I, Obata K, et al. Spatial heterogeneity of acquired resistance mechanisms to 1st/2nd generation EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. Lung Cancer 2020; 148, 100-104.
3. Koga T, Suda K, Mitsudomi T. Utility of the Ba/F3 cell system for exploring on-target mechanisms of resistance to targeted therapies for lung cancer. Cancer Sci 2022; 113, 815-827.
4. Nishino M, Suda K, Koga T, et al. Activity of tarloxotinib-E in cells with EGFR exon-20 insertion mutations and mechanisms of acquired resistance. Thorac Cancer 2021; 12, 1511-1516.
5. Koga T, Suda K, Fujino T, et al. KRAS Secondary Mutations That Confer Acquired Resistance to KRAS G12C Inhibitors, Sotorasib and Adagrasib, and Overcoming Strategies: Insights From In\_Vitro Experiments. J Thorac Oncol 2021; 16, 1321-1332.
6. Suda K, Ohara S, Fujino T, et al. Frequent EGFR Mutations and Better Prognosis in Positron Emission Tomography-Negative, Solid Type Lung Cancer. Clin Lung Cancer 2022; 23, e60-e68.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Koga T, Suda K, Mitsudomi T.	4. 巻 113
2. 論文標題 Utility of the Ba/F3 cell system for exploring on-target mechanisms of resistance to targeted therapies for lung cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 815-827.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15263.	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 Suda K, Ohara S, Fujino T, Hamada A, M Chiba, Shimoji M, Takemoto T, Soh J, Mitsudomi T.	4. 巻 23
2. 論文標題 Frequent EGFR Mutations and Better Prognosis in Positron Emission Tomography-Negative, Solid-Type Lung Cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 e60-e68.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcc.2021.10.003.	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 須田健一, 光富徹哉.	4. 巻 75
2. 論文標題 肺癌の分子標的治療の現状と展望.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 胸部外科	6. 最初と最後の頁 53-66.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Fujino T, Suda K, Mitsudomi T.	4. 巻 12
2. 論文標題 Lung Cancer with MET exon 14 Skipping Mutation: Genetic Feature, Current Treatments, and Future Challenges.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lung Cancer: Targets and Therapy	6. 最初と最後の頁 35-50.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/LCCT.S269307.	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 小原秀太, 須田健一, 光富徹哉.	4. 巻 46
2. 論文標題 早期肺がんへのLiquid biopsyの応用 -再発予測としてのMinimal Residual Disease検出の意義-.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 近畿大学医学雑誌	6. 最初と最後の頁 73-78.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Koga T, Suda K, Nishino M, Fujino T, Ohara S, Hamada A, Soh J, Tirunagaru V, Vellanki A, Doebele RC, Mitsudomi T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Activity and mechanism of acquired resistance to tarloxotinib in HER2 mutant lung cancer: an in vitro study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Lung Cancer Research	6. 最初と最後の頁 3659-3670.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tlcr-21-216.	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 Koga T, Suda K, Fujino T, Ohara S, Hamada A, Nishino M, Chiba M, Shimoji M, Takemoto T, Arita R, Gmachl M, Hofmann MH, Soh J, Mitsudomi T.	4. 巻 16
2. 論文標題 KRAS Secondary Mutations That Confer Acquired Resistance to KRAS G12C Inhibitors, Sotorasib and Adagrasib, and Overcoming Strategies: Insights From In_Vitro Experiments.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Oncology	6. 最初と最後の頁 1321-1332.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtho.2021.04.015.	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 Hamada A, Suda K, Koga T, Fujino T, Nishino M, Ohara S, Chiba M, Shimoji M, Takemoto T, Soh J, Uchida T, Mitsudomi T.	4. 巻 162
2. 論文標題 In vitro validation study of HER2 and HER4 mutations identified in an ad hoc secondary analysis of the LUX-Lung 8 randomized clinical trial.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 79-85.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2021.10.014.	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 Suda K, Mitsudomi T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Drug Tolerance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Lung Cancers with EGFR Mutations.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10071590.	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 Suda K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Recent Advances in Cancer Immunotherapy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom11020335.	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 Ohara S, Suda K, Mitsudomi T	4. 巻 10
2. 論文標題 Cell Line Models for Acquired Resistance to First-Line Osimertinib in Lung Cancers-Applications and Limitations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10020354.	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 Ohara S, Suda K, Fujino T, Hamada A, Koga T, Nishino M, Chiba M, Shimoji M, Takemoto T, Soh J, Mitsudomi T	4. 巻 154
2. 論文標題 Dose-dependence in acquisition of drug tolerant phenotype and high RYK expression as a mechanism of osimertinib tolerance in lung cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 84-91.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2021.02.017.	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 Suda K, Mitsudomi T	4. 巻 9
2. 論文標題 Emerging oncogenic fusions other than ALK, ROS1, RET, and NTRK in NSCLC and the role of fusions as resistance mechanisms to targeted therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Lung Cancer Research	6. 最初と最後の頁 2618-2628.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tlcr-20-186.	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 Suda K, Sakai K, Obata K, Ohara S, Fujino T, Koga T, Hamada A, Soh J, Nishio K, Mitsudomi T	4. 巻 22
2. 論文標題 Inter- and Intratumor Heterogeneity of EGFR Compound Mutations in Non-Small Cell Lung Cancers: Analysis of Five Cases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 e141-e145.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clcc.2020.09.009.	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 Suda K, Murakami I, Obata K, Sakai K, Fujino T, Koga T, Ohara S, Hamada A, Soh J, Nishio K, Mitsudomi T	4. 巻 148
2. 論文標題 Spatial heterogeneity of acquired resistance mechanisms to 1st/2nd generation EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 100-104.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2020.08.010.	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 Fujino T, Suda K, Mitsudomi T	4. 巻 25
2. 論文標題 Emerging MET tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Expert Opinion on Emerging Drugs	6. 最初と最後の頁 229-249.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14728214.2020.1791821.	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 Ohara S, Suda K, Tomizawa K, Takemoto T, Fujino T, Hamada A, Koga T, Nishino M, Chiba M, Sato K, Shimoji M, Soh J, Mitsudomi T	4. 巻 50
2. 論文標題 Prognostic value of plasma fibrinogen and D-dimer levels in patients with surgically resected non-small cell lung cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 1427-1433.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-020-02019-1.	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 Suda K, Shimoji M, Shimizu S, Sato K, Chiba M, Tomizawa K, Takemoto T, Soh J, Mitsudomi T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Comparison of PD-L1 Expression Status Between Pure-Solid Versus Part-Solid Lung Adenocarcinomas.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom9090456.	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 Suda K.	4. 巻 11 (Suppl 3)
2. 論文標題 The ABCs of Preventing Hyperprogressive Disease After Immunotherapy: Awareness, Biomarkers, and Combination.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Disease	6. 最初と最後の頁 S347-S351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jtd.2018.12.112.	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 Fujino T, Kobayashi Y, Suda K, Koga T, Nishino M, Ohara S, Chiba M, Shimoji M, Tomizawa K, Takemoto T, Mitsudomi T.	4. 巻 14
2. 論文標題 Sensitivity and Resistance of MET Exon 14 Mutations in Lung Cancer to Eight MET Tyrosine Kinase Inhibitors In Vitro	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Oncology	6. 最初と最後の頁 1753-1765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtho.2019.06.023.	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 Suda K.	4. 巻 8 (Suppl 4)
2. 論文標題 For a better adjuvant strategy for resected lung cancer-lessons from treatment failure patterns of the ADJUVANT trial (CTONG 1104).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Translational Lung Cancer Research	6. 最初と最後の頁 S395-S399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tlcr.2019.08.24.	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 Suda K, Murakami I, Yu H, Kim J, Tan AC, Mizuuchi H, Rozeboom L, Ellison K, Rivard CJ, Mitsudomi T, Hirsch FR	4. 巻 10
2. 論文標題 CD44 Facilitates Epithelial-to-Mesenchymal Transition Phenotypic Change at Acquisition of Resistance to EGFR Kinase Inhibitors in Lung Cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 2257-2265.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.	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 Suda K, Kim J, Murakami I, Rozeboom L, Shimoji M, Shimizu S, Rivard CJ, Mitsudomi T, Tan AC, Hirsch FR	4. 巻 10
2. 論文標題 Innate Genetic Evolution of Lung Cancers and Spatial Heterogeneity: Analysis of Treatment-Naive Lesions.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Oncology	6. 最初と最後の頁 1496-1507.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtho.2018.05.039.	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 Nishino M, Suda K, Kobayashi Y, Ohara S, Fujino T, Koga T, Chiba M, Shimoji M, Tomizawa K, Takemoto T, Mitsudomi T	4. 巻 126
2. 論文標題 Effects of secondary EGFR mutations on resistance against upfront osimertinib in cells with EGFR-activating mutations in vitro.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 149-155.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2018.10.026.	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 Suda K	4. 巻 Suppl 3.
2. 論文標題 Intraoperative molecular imaging-a bright navigator for thoracic surgeons in the era of limited resection.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Translational Lung Cancer Research	6. 最初と最後の頁 S232-S235.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tlcr.2018.08.13.	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24件(うち招待講演 7件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 須田健一、小原秀太、西野将矢、古賀教将、藤野智大、濱田顕、千葉真人、武本智樹、宗淳一、光富徹哉
2. 発表標題 「pN 陽性」非小細胞肺癌におけるすりガラス成分の有無の予後因子としての意義
3. 学会等名 第38回日本呼吸器外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須田健一、濱田顕、小原秀太、藤野智大、古賀教将、西野将矢、千葉真人、下治正樹、武本智樹、宗淳一、光富徹哉
2. 発表標題 病理病期 IA2-IIA 期 EGFR 変異肺癌に対するUFT術後補助療法の有用性
3. 学会等名 第62回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須田健一、光富徹哉
2. 発表標題 EGFR 肺癌外科切除例の特徴と予後 - 周術期分子標的治療を視野に入れて
3. 学会等名 第62回日本肺癌学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Suda K, Rivard CJ, Yu H, Fujino T, Koga T, Soh J, Hirsch FR, Mitsudomi T.
2. 発表標題 Inter-tumor heterogeneity of CD44 expression in non-small cell lung cancers / EGFR-mutated lung adenocarcinomas
3. 学会等名 2021 World Conference on Lung Cancer (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須田健一, 古賀教将, 藤野智大, 濱田顕, 宗淳一, 光富徹哉
2. 発表標題 TKI耐性2次的変異を同定する手法としてのBa/F3細胞モデルの有用性
3. 学会等名 第115回日本肺癌学会関西支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須田健一, 小原秀太, 西野将矢, 藤野智大, 古賀 教将, 濱田顕, 千葉真人, 武本智樹, 宗淳一, 光富徹哉
2. 発表標題 Pure solid を呈するもPET 陰性であった原発性肺癌の臨床病理学的特徴
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須田健一, 小原秀太, 西野将矢, 古賀教将, 藤野智大, 濱田顕, 千葉真人, 武本智樹, 宗淳一, 光富徹哉
2. 発表標題 掻把術にて根治できなかった難治性術後膿胸に対するクリスタルバイオレットを用いた胸腔内洗浄の有用性
3. 学会等名 第37回日本呼吸器外科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Suda K, Sakai K, Obata K, Ohara S, Fujino T, Koga T, Hamada A, Soh J, Nishio K, Mitsudomi T
2. 発表標題 Inter- and intra-tumor heterogeneity of EGFR compound mutations in lung adenocarcinoma
3. 学会等名 第61回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須田健一、村上功、小畑慶子、藤野智大、坂井和子、宗淳一、西尾和人、光富徹哉
2. 発表標題 第1/2世代 EGFR キナーゼ阻害剤に対する獲得耐性機序の inter-tumor heterogeneity とその臨床的意義
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 須田健一、光富徹哉
2. 発表標題 EGFR変異肺癌におけるEGFRチロシンキナーゼ阻害剤耐性克服を目指したトランスレーショナルリサーチ
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 Suda K, Shimizu S, Shimoji M, Sato K, Ohara S, Fujino T, Nishino M, Koga T, Hamada A, Tomizawa K, Takemoto T, Soh J, Mitsudomi T.
2. 発表標題 Comparison of PD-L1 expression status between pure-solid versus part-solid tumors in lung adenocarcinomas.
3. 学会等名 2019 World Conference on Lung Cancer (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suda K, Nishino M, Koga T, Fujino T, Ohara S, Soh J, Vellanki A, Tirunagaru V, Mitsudomi T.
2. 発表標題 T790M or C797S confers acquired resistance to tarloxotinib and poziotinibin EGFR exon 20 insertion-driven lung cancer models in vitro.
3. 学会等名 2019 World Conference on Lung Cancer (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suda K, Nishino M, Koga T, Fujino T, Kobayashi Y, Mitsudomi T, Vellanki A, Tirunagaru V.
2. 発表標題 Potent in vitro activity of Tarloxotinib for EGFR C797S and other mutations refractory to current EGFR tyrosine kinase inhibitors
3. 学会等名 AACR Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 須田健一、下治正樹、西野将矢、藤野智大、古賀教将、小原秀太、千葉真人、武本智樹、清水重喜、光富徹哉
2. 発表標題 肺腺がんにおけるPD-L1発現ーすりガラス陰影の有無との関連
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 須田健一
2. 発表標題 CD44 Facilitates Epithelial-to-Mesenchymal Transition Phenotypic Change at Acquisition of Resistance to EGFR Kinase Inhibitors in Lung Cancer.
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 須田健一、小原秀太、西野将矢、千葉真人、武本智樹、宗淳一、光富徹哉
2. 発表標題 自己免疫疾患を有する非小細胞肺癌切除例の短期成績と長期予後
3. 学会等名 第72回日本胸部外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suda K, Ohara S, Koga T, Fujino T, Hamada A, Nishino M, Chiba M, Takemoto T, Soh J, Mitsudomi T.
2. 発表標題 pStage IA NSCLCs with ground-glass opacity: are their candidates for Tegafur/Uracil adjuvant chemotherapy?
3. 学会等名 第60回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suda K.
2. 発表標題 IASLC5: The importance of IASLC Membership for career development opportunities: My personal experience.
3. 学会等名 第60回日本肺癌学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 須田健一、清水重喜、小原秀太、西野将矢、藤野智大、古賀教将、千葉真人、下治正樹、武本智樹、光富徹哉
2. 発表標題 腸型肺腺がんの3切除例
3. 学会等名 第109回日本肺癌学会関西支部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 須田健一、村上功、JihyeKim、Christopher J. Rivard、光富徹哉、Fred R. Hirsch
2. 発表標題 EGFR-TKI 獲得耐性に伴う上皮間葉転換 (EMT) におけるCD44 の役割
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 須田健一
2. 発表標題 EGFR キナーゼ阻害剤獲得耐性における分子異常の heterogeneity の検討とその克服
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kenichi Suda
2. 発表標題 Compound mutations: focusing on EGFR-mutated lung cancers
3. 学会等名 77th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kenichi Suda and Tetsuya Mitsudomi
2. 発表標題 Prediction and prevention of acquired resistance to EGFR-TKIs: a story of HCC4006 cells
3. 学会等名 第59回日本肺癌学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 須田健一、下治正樹、西野将矢、藤野智大、古賀教将、小原秀太、千葉真人、武本智樹、清水重喜、光富徹哉
2. 発表標題 早期非小細胞肺癌におけるPD-L1発現 - 腫瘍発生部位に着目した検討
3. 学会等名 第59回日本肺癌学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------