

# がん分子標的医療開発プログラム

## Division of Medical Oncology

### 腫瘍内科研究分野

Professor	Seiji Yano 矢野 聖二
Lecturer	Koshiro Ohtsubo 大坪 公士郎, Shinji Takeuchi 竹内 伸司
Assistant Professor	Kaname Yamashita 山下 要, Akihiro Nishiyama 西山 明宏 Azusa Tanimoto 谷本 梓, Koji Fukuda 福田 康二 Sakiko Ohtani 大谷 咲子 (2020年3月まで) Yohei Takumi 内匠 陽平, Xujun Han (Nano LSI)
Assistant	Sachiko Arai 新井 祥子
Resident	Chiaki Suzuki 鈴木 千晶, Naohiro Yanagimura 柳村 尚寛 Hiroyuki Sakaguchi 坂口 裕之 (2020年3月まで) Shigeki Sato 佐藤 成樹 (2020年4月から)
Assistant Staff	Junko Dohbayashi 堂林 淳子, Tomoko Kohori 小堀 朋子

#### 【 Abstract 】

Our researches focus on clarifying mechanism of targeted drug resistance and circumvention of the resistance in various types of cancers with driver oncogenes. In this year, we reported a pivotal role for IGF-1R in the tolerance of AXL-low expressing EGFR-mutated lung cancer to EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) osimertinib. Osimertinib increased IGF-1R expression by stimulating the expression of transcription factor FOXA1. Transient combination of the IGF-1R inhibitor with osimertinib could eradicate tumors and prevent regrowth even after the cessation of osimertinib. Leptomeningeal carcinomatosis (LMC) occurs frequently in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged lung cancer and develops acquired resistance to ALK-TKIs. We found that ALK lung cancer cells could acquire ALK-TKI resistance by EGFR activation via overexpression of amphiregulin due to downregulation of miR-449a.

We completed the investigator initiated trial (Phase I/II) of alectinib, which has inhibitory activity to ALK and RET, in RET-rearranged lung cancer patients. We firstly determined the maximum tolerate dose of alectinib in the Japanese patients as 450mg twice a day (BID). In the phase II part, the response rate, disease control rate, and median progression free survival of alectinib 450mg BID was 4% (1/25), 52% (13/25), and 3.4 month, respectively. Due to these results, we terminated the further development of alectinib on RET-rearranged lung cancer.

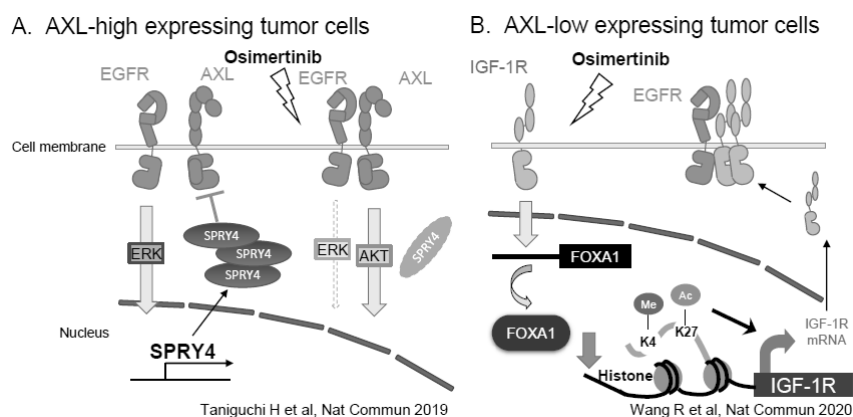
## <2020年の研究成果, 進捗状況及び今後の計画>

### 1. AXL 低発現 EGFR 変異肺がんのオシメルチニブ抵抗性機構解明とその克服

分子標的薬に曝露されたがん細胞は、一部が抵抗性細胞として生存し後に増殖を可能にする耐性因子を獲得して耐性腫瘍を形成する。昨年 AXL 高発現 EGFR 変異肺がん細胞は、AXL からのシグナルでオシメルチニブ(第3世代 EGFR-TKI)に抵抗性となることを報告した(図 A)。今回、AXL 低発現 EGFR 変異肺がん細胞はオシメルチニブに高感受性だが、転写因子 FOXA1 が IGF-1R 蛋白発現を増強し、IGF-1R からの刺激で一部が抵抗性細胞化することを示した(図 B)。

(Nat Commun, 2020)

今後 FOXA1 機能を抑制し抵抗性細胞の発生を阻害する薬剤を開発する。



### 2. 髄膜がん腫症におけるアレクチニブ耐性の機構解明とその克服

臨床上治療に難渋する髄膜がん腫症(LMC)は分子標的薬耐性が生じやすい。ALK 阻害薬アレクチニブは ALK 融合遺伝子陽性肺がん (ALK 肺がん) の LMC に奏効するが、がん細胞が miR-449a 発現低下によりアンフィレグリン(AREG)発現が上昇し EGFR 活性化により耐性化することを見出した。また、この耐性を EGFR 阻害薬併用で克服できることを動物モデルで示した。さらに、アレクチニブ耐性 ALK 肺がん患者の髄液中に高濃度の AREG が検出されたことより、AREG が臨床的に重要な LMC におけるアレクチニブの耐性因子かつ治療標的であることを示した。(J Thorac Oncol 2020)

### 3. RET 融合遺伝子陽性肺がんに対するアレクチニブの医師主導第 I/II 相試験

ALK 阻害薬として認可 (300 mg 1 日 2 回投与・600mg/日) されているアレクチニブが RET 阻害活性を併せ持っていることに着目し、RET 融合遺伝子陽性肺がん (RET 肺がん) を対象とした第 I/II 相医師主導治験を実施した。第 I 相 (9 症例) では日本人 RET 肺がんにおいて最大耐用量が (450mg1 日 2 回投与・900mg/日) であることを明らかにした。第 II 相では 25 症例に 450mg1 日 2 回投与し、忍容性は良好であったが、奏効率 4%(1/25), 病勢制御率 52%(13/25), 無増悪生存期間中央値 3.4 か月であった。5 症例では 1 年以上の治療継続が可能で著明な臨床的効果が得られたが、目標奏効率 60%を満たさず、開発を中止した。(Transl Lung Cancer Res 2020)

## 【 研究業績 】

### < 発表論文 >

原著

(研究室主体)

1. Takeuchi S, Yanagitani N, Seto T, Hattori Y, Ohashi K, Morise M, Matsumoto S, Yoh K, Goto K, Nishio M, Takahara S, Kawakami T, Imai Y, Yoshimura K, Tanimoto A, Nishiyama A, Murayama T, Yano S. Phase I/II study of alectinib in RET-rearranged previously-treated non-small cell lung cancer (ALL-RET). **Transl Lung Cancer Res** 2021, 10(1):314-25. doi: 10.21037/tlcr-20-549.
2. Nishiyama A, Sakaguchi H, Yanagimura N, Suzuki C, Otani S, Tanimoto A, Yamashita K, Takeuchi S, Otubo K, Yano S. Bronchoesophageal fistula formation after three courses of nivolumab for carcinoma of unknown primary with a subgroup of lung squamous cell carcinoma. **Oxford Medical Case Reports** 2020 Dec 28;2020(12):omaa116.
3. Nishiyama A, Staub Y, Suga Y, Fujita M, Tanimoto A, Ohtsubo K, Yano S. Sarcopenia may influence the prognosis in advanced thyroid cancer patients treated with molecular targeted therapy. **In Vivo** 2021;35(1):401-10. doi: 10.21873/invivo.12271.
4. Tanimoto A, Matsumoto S, Takeuchi S, Arai S, Fukuda K, Nishiyama A, Goto K, Yano S. Proteasome inhibition overcomes ALK-TKI resistance by p53 inactivation through Noxa expression in *ALK*-rearranged NSCLC. **Clin Cancer Res** 2020, 27(5):1410-20. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2853. Epub 2020 Dec 11.
5. Ohtsubo K, Yamashita K, Yanagimura N, Suzuki C, Tanimoto A, Nishiyama A, Takeuchi S, Iwaki N, Kawano M, Izumozaki A, Inoue D, Gabata T, Ikeda H, Watanabe M, Yano S. Multiple malignant lymphomas of the bile duct developing after spontaneous regression of an autoimmune pancreatitis-like mass. **Int Med**, 2021 Feb 1;60(3):409-15. doi: 10.2169/internalmedicine.5429-20.
6. Wang R, Yamada T, Kita K, Taniguchi H, Arai S, Fukuda K, Terashima M, Ishimura A, Nishiyama A, Tanimoto A, Takeuchi S, Ohtsubo K, Yamashita K, Yamano T, Yoshimura A, Takayama K, Kaira K, Taniguchi Y, Atagi S, Uehara H, Hanayama R, Matsumoto I, Han X, Matsumoto K, Wang W, Suzuki T, Yano S. Transient IGF-1R inhibition combined with osimertinib eradicates AXL-low expressing EGFR mutated lung cancer. **Nat Commun** 2020 Sep 14;11(1):4607.
7. Arai S, Takeuchi S, Fukuda K, Tanimoto A, Nishiyama A, Konishi H, Takagi A, Takahashi H, Ong ST, Yano S. Resminostat, a histone deacetylase inhibitor, circumvents tolerance to EGFR inhibitors in EGFR-mutated lung cancer cells with BIM deletion polymorphism. **J Med Invest** 2020;67(3.4):343-50.
8. Nishiyama A, Takeuchi S, Adachi Y, Otani S, Tanimoto A, Sasaki M, Matsumoto S, Goto K, Yano S. MET amplification results in heterogenous responses to osimertinib in EGFR-mutant lung cancer previously treated with erlotinib, **Cancer Sci** 2020;111(10):3813-23.
9. Fukuda K, Takeuchi S, Arai S, Kita K, Tanimoto A, Nishiyama A, Yano S. Glycogen synthase kinase-3 inhibition overcomes epithelial-mesenchymal transition-associated resistance to osimertinib in EGFR-mutant lung cancer. **Cancer Sci** 2020;111:2374-84.

10. Adachi Y, Yanagimura N, Suzuki C, Otani S, Tanimoto A, Nishiyama A, Yamashita K, Ohtsubo K, Takeuchi S, Yano S. Reduced doses of dabrafenib and trametinib combination therapy for BRAF V600E-mutant non-small cell lung cancer prevent rhabdomyolysis and maintain tumor shrinkage: a case report. **BMC Cancer** 2020 Feb 24;20(1):156.
11. 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. Osimertinib overcomes alectinib resistance caused by amphiregulin in a leptomeningeal carcinomatosis model of ALK-rearranged lung cancer. **J Thorac Oncol** 2020;15:752-65.
12. Takeuchi S, Hase T, Shimizu S, Ando M, Hata A, Murakami H, Kawakami T, Nagase K, Yoshimura K, Fujiwara T, Tanimoto A, Nishiyama A, Arai S, Fukuda K, Katakami N, Takahashi T, Hasegawa Y, Ko TK, Ong ST, Yano S. Phase I study of vorinostat with gefitinib in BIM deletion polymorphism/EGFR mutation double-positive lung cancer. **Cancer Sci** 2020;111:561-70.
13. Suzuki C, Kiyota N, Imamura Y, Rikitake J, Sai S, Koyama T, Hyogo Y, Nagatani Y, Funakoshi Y, Toyoda M, Otsuki N, Nibu KI, Minami H. Effect of tumor burden and growth rate on treatment outcomes of nivolumab in head and neck cancer. **Int J Clin Oncol** 2020 Jul;25(7):1270-7. doi: 10.1007/s10147-020-01669-y.

(共同研究)

1. Kanno A, Yasuda I, Irisawa A, Hara K, Ashida R, Iwashita T, Takenaka M, Katanuma A, Takikawa T, Kubota K, Kato H, Nakai Y, Ryozaawa S, Kitano M, Isayama H, Kamata H, Okabe Y, Hanada K, Ohtsubo K, Doi S, Hisai H, Shibukawa G, Imazu H, Masamune A. Adverse events of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration for Histologic Diagnosis in Japanese Tertiary Centers: A Multicenter Retrospective Study. **Dig Endosc** 2020 Dec 7. doi: 10.1111/den.13912. Online ahead of print.
2. Saifullah, Sakari M, Suzuki T, Yano S, Tsukahara T. Effective RNA knockdown using CRISPR-Cas13a and molecular targeting of the EML4-ALK transcript in H3122 lung cancer cells. **Int J Mol Sci** 2020 Nov 24;21(23):E8904.
3. Sakai K, Nishiuchi T, Tange S, Suzuki Y, Yano S, Terashima M, Suzuki T, Matsumoto K. Proteasomal degradation of polycomb-group protein CBX6 confers MMP-2 expression essential for mesothelioma invasion. **Sci Rep** 2020 Oct 7;10(1):16678.
4. Hirata E, Ishibashi K, Kohsaka S, Shinjo K, Kojima S, Kondo Y, Mano H, Yano S, Kiyokawa E, Sahai E. The brain microenvironment induces DNMT1 suppression and indolence of metastatic cancer cells. **iScience** 2020 Aug 20;23(9):101480.
5. Lim K, Kadera N, Wang H, Mohamed M, Hazawa M, Kobayashi A, Yoshida T, Hanayama R, Yano S, Ando T, Wong R. High-speed AFM reveals molecular dynamic of human influenza A hemagglutinin and its interaction with exosomes. **Nano Letters** Sep 9;20(9):6320-8.
6. Shimokawa M, Nosaki K, Seto T, Ohashi K, Morise M, Horinouchi H, Sakakibara J, Murakami H, Yano S, Satouchi M, Matsumoto S, Goto K, Yoh K. Phase II, open-label, multicenter trial of crizotinib in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer

harboring a MET gene alteration: Co-MET study. **Trials** 2020 Mar 30;21(1):298.

7. Okura N, Nishioka N, Yamada T, Taniguchi H, Tanimura K, Katayama Y, Yoshimura A, Watanabe S, Kikuchi T, Shiotsu S, Kitazaki T, Nishiyama A, Iwasaku M, Kaneko Y, Uchino J, Uehara H, Horinaka M, Sakai T, Tanaka K, Kozaki R, Yano S, Takayama K. ONO-7475, a novel AXL inhibitor, suppresses the adaptive resistance to initial EGFR-TKI treatment in *EGFR*-mutated non-small lung cancer. **Clin Cancer Res** 2020;26:2244-56.
8. Nakamura Y, Taniguchi H, Ikeda M, Bando H, Kato K, Morizane C, Esaki T, Komatsu Y, Kawamoto Y, Takahashi N, Ueno M, Kagawa Y, Nishina T, Kato T, Yamamoto Y, Furuse J, Denda T, Kawakami H, Oki E, Nakajima T, Nishida N, Yamaguchi K, Yasui H, Goto M, Matsuhashi N, Ohtsubo K, Yamazaki K, Tsuji A, Okamoto W, Tsuchihara K, Yamanaka T, Miki I, Sakamoto Y, Ichiki H, Hata M, Yamashita R, Ohtsu A, Odegaard JI, Yoshino T. Clinical utility of circulating tumor DNA sequencing in advanced gastrointestinal cancer: SCRUM-Japan GI-SCREEN and GOZILA studies. **Nat Med** 2020; <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1063-5>.
9. Han X, Sato M. DWnt4 and DWnt10 globally regulate the morphogenesis and arrangement of the columnar structures through Fz2/PCP signaling in the fly medulla. **Cell Reports** 2020, 33(4):108305.
10. Liu C, Trush O, Han X, Wang M, Takayama R, Yasugi T, Hayashi T, Sato M. Dscam1 establishes the columnar units through lineage-dependent repulsion between sister neurons in the fly brain. **Nature Commun** 2020, 11(1):4067.

#### 著書・総説

1. 矢野聖二. 第5章 耐性メカニズムとその克服方法. チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) 耐性の分子機構アップデート **実験医学** 38(15):150-6, 2020
2. 矢野聖二. 肺がんの中樞神経系転移と分子標的薬耐性. **分子呼吸器病** 24(3):6-8, 2020
3. 大坪公士郎, 矢野聖二. I 総論 4 がん診断 2 がんにかかわる主要症候 (がんの症候学) **入門腫瘍内科学** 日本臨床腫瘍学会 編集 南江堂 53-5, 2020
4. 大坪公士郎. 中沼安二, 古川 徹, 福村由紀. IV 章 診断アプローチ 2 超音波内視鏡下穿刺吸引法 (EUS-FNA). **膵臓を診る医師のための膵臓病理テキスト** 南江堂 239-43, 2020
5. 竹内伸司. Driver 遺伝子に対し期待される新規薬剤. 5) RET 阻害薬 **腫瘍内科** 25(5):503-8, 2020
6. 西山明宏. 中樞神経病変での TRK 阻害薬耐性. **Medical Science Digest** 7月臨時増刊号 526-9, 2020

7. 西山明宏, 矢野聖二. Driver 遺伝子に対し期待される新規薬剤. 1) 臓器横断的  
ドライバ遺伝子変異・NTRK 融合遺伝子と NTRK 阻害薬 腫瘍内科 25(5): 478-  
82, 2020
8. 谷本 梓, 矢野聖二. ROS1/RET/BRAF 遺伝子変異肺癌の治療. 呼吸器ジャー  
ナル 特集 進行期肺癌治療への道～がんゲノム医療と免疫プレシジョン医療の接  
点～ 68(3): 390-400, 2020
9. 谷本 梓. がん薬物療法専門医のための模擬テスト 122. 腫瘍内科 25(5): 602,  
2020

#### <学会発表>

1. 第 117 回日本内科学会講演会 谷本 梓, 松本慎吾, 後藤功一, 矢野聖二.  
ALK 融合遺伝子陽性肺癌における p53 の機能低下に起因する ALK 阻害薬耐性の  
克服治療の開発. 2020 年 8 月 東京
2. 医学生・研修医の日本内科学会ことはじめ 2020 佐藤成樹, 谷本 梓, 吉田好  
雄, 林 龍二, 小泉知展, 中沢洋三, 伊藤研一, 浦本秀隆, 西野善一, 矢野  
聖二. 北信地域における障がい者のがん医療の実態を明らかにするための後方  
視的検討. 2020 年 8 月 東京
3. 第 29 回日本がん転移学会学術集会・総会 新井祥子, 竹内伸司, 福田康二, 西  
山明宏, 谷本 梓, 谷口寛和, 片山量平, 山本卓志, 矢野聖二. EML4-ALK 肺  
癌の髄膜癌腫症モデルにおける amphiregulin に起因するアレクチニブ耐性の克服.  
2020 年 7 月 紙上発表
4. 第 24 回日本がん分子標的治療学会学術集会 柳村尚寛, 竹内伸司, 福田康二,  
新井祥子, 谷本 梓, 西山明宏, 矢野聖二. ALK 融合遺伝子陽性肺癌におけ  
る STAT3 阻害薬の併用によるアポトーシス抵抗性の克服. 2020 年 10 月 徳島
5. 第 79 回日本癌学会学術総会（臓器別シンポジウム） Yano S. Circumvention of  
targeted drug tolerance of lung cancer. 2020 年 10 月 広島.
6. 第 36 回日本癌学会市民公開講座 矢野聖二. 研究が切り拓く がん治療の最前  
線. 2020 年 10 月 広島.
7. 第 79 回日本癌学会学術総会 Nishiyama A, Arai S, Fukuda K, Sato S, Yanagimura N,



Takeuchi S, Suzuki C, Tanimoto A, Yamashita K, Takeuchi S, Ohtsubo K, Yano S.  
Mechanisms of targeted drug resistance in central nervous system (CNS) 2020年10月  
広島

8. 第79回日本癌学会学術総会 Fukuda K, Otani S, Takeuchi S, Nanjo S, Tanimoto A, Nishiyama A, Yano S. MEK inhibitor overcomes resistance to osimertinib caused by KRAS mutation in a LMC model of EGFR-mutant lung cancer. 2020年10月 広島
9. 第61回日本肺癌学会学術集会 竹内伸司. 開発中の分子標的薬のバイオマーカー. 2020年11月 岡山

#### <学会発表・国際>

1. Sixth AACR-IASCL International Joint Conference: Lung Cancer Translational Science from the Bench to the Clinic. Yano S. Mechanism of alectinib resistance in a leptomeningeal carcinomatosis of EML4-ALK lung cancer and its circumvention by EGFR-TKIs. 2020年1月 San Diego, CA, USA.

#### <外部資金>

1. 日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業  
矢野聖二 研究代表者  
RET肺がんに対するアレクチニブの医師主導治験と耐性機構解析 1,060千円
2. 日本医療研究開発機構 次世代がん医療創生研究事業  
矢野聖二 研究代表者  
MAPKシグナル抑制が誘導するフィードバック機構の不均一性解明と制御に基づくKRAS/BRAF変異腫瘍に対する新規治療開発 23,076千円
3. 日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業  
矢野聖二 研究分担者  
遺伝子スクリーニング基盤 (LC-SCRUM-Japan) を利用した、MET遺伝子異常陽性の進行非小細胞肺癌に対する治療開発を目指した研究 100千円
4. 基盤研究 (B) 日本学術振興会  
矢野聖二 研究代表者  
分子標的薬で肺がんの根治を目指す治療の非臨床研究基盤の形成 3,600千円



5. 厚生労働科学研究費補助金 がん政策推進総合研究事業  
矢野聖二 研究分担者  
3学会合同「がんゲノムネット」を用いた、国民への「がんゲノム医療」に関する教育と正しい情報伝達に関する研究 300千円
6. 日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業  
竹内伸司 研究分担者  
RET肺がんに対するアレクチニブの医師主導治験と耐性機構解析 200千円
7. 基盤研究 (C) 日本学術振興会  
竹内伸司 研究代表者  
ALK肺がんのアポトーシス抵抗性因子を標的とした新規治療の開発 1,000千円
8. 若手研究 日本学術振興会  
西山明宏 研究代表者  
BRAF V600E陽性甲状腺未分化がんの分子標的薬耐性と耐性を克服する基礎研究 2,300千円
9. 若手研究 日本学術振興会  
谷本 梓 研究代表者  
治療抵抗性小細胞肺がんにおけるケモカインネットワークを標的とした新規治療の開発 2,300千円
10. 若手研究 日本学術振興会  
新井祥子 研究代表者  
ALK肺癌の髄膜癌腫症におけるALK-TKI耐性克服治療の開発 1,600千円
11. 金沢大学附属病院 臨床研究助成金  
矢野聖二  
肺がんの分子標的薬による根治を目指す FOXA1 を標的とした阻害薬の開発 2,000 千円
12. 中外製薬研究活動助成金  
矢野聖二

NTRK 融合遺伝子陽性がん細胞における TRK 阻害薬耐性を克服する研究 800 千円

13. 大鵬薬品工業株式会社研究助成金

矢野聖二

がんの分子標的薬抵抗性を克服する研究 500 千円

14. 上原記念生命科学財団 海外留学助成金リサーチフェローシップ

谷本 梓

ケモカインに着目した小細胞肺癌の新規治療標的の同定 2,000 千円

15. 北国がん基金助成金

谷本 梓

MD Anderson Cancer Center における再発小細胞肺がんに対する新規治療法の開発 300 千円

16. 三谷研究開発支援財団助成金

福田康二

肺癌の EMT に起因する分子標的治療薬剤耐性克服に関する研究 2,000 千円

<その他>

1. 教育プログラムの運営

1) 文部科学省 平成 29 年度大学教育再生戦略推進費：多様なニーズに対応する「がん専門医療人材（がんプロフェッショナル）」養成プラン「超少子高齢化地域での先進的がん医療人養成」（北信がんプロ）を事業責任者として推進

2) 石川県がん診療連携協議会研修会開催（9 月 3 日，11 月 19 日，12 月 3 日）

2. がんゲノム医療の提供

金沢大学附属病院がんゲノム医療センターで，保険診療による遺伝子パネル検査を実施（50 件）

3. 先進的医療の提供

医師主導治験「RET 融合遺伝子を有する進行非小細胞肺がんにおける RET チロシンキナーゼ阻害薬耐性の分子機構を明らかにする研究（ALL-RET：UMIN000020628）」の完遂

4. **外来化学療法**の提供  
金沢大学附属病院で外来化学療法センターを運営
5. **金沢大学ナノ生命科学研究所**  
生命科学領域の研究室として参画
6. **金沢大学卓越大学院**  
ナノ先制医学コース教員として参画