

<特集「肺癌治療の最前線」>

肺がん分子標的治療の進歩

山田 忠明*, 高山 浩一

京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学

Advances of Molecularly Targeted Drugs in Lung Cancer

Tadaaki Yamada and Koichi Takayama

*Department of Pulmonary Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

抄 録

進行肺がんに対する薬物治療は、分子標的治療や免疫療法が承認され、大きな転換期を迎えている。これまでに非小細胞肺がんにおいて複数の重要なゲノム異常が発見され、その阻害活性を有する分子標的薬が臨床開発された。それぞれの標的分子の活性阻害する分子標的薬および効果予測マーカーの臨床応用は、難治性腫瘍の代表である非小細胞肺がんにおける個別化医療の先駆けであった。現在、肺がん診療を行う上で、個々の腫瘍における発現分子プロファイルや遺伝子情報の評価は、治療方針を決定する上で必須かつ標準的な治療選択法であると位置づけされるようになった。本稿では、わが国で承認された肺がんの分子標的治療の現状と今後の展望について概説する。加えて、分子標的治療における薬剤耐性の克服を目指した我々の取り組みについても紹介する。

キーワード：肺がん、分子標的治療、ドライバー遺伝子異常、EGFR。

Abstract

The treatment strategy for patients with lung cancer recently changed from a histology-based approach to a molecular-targeted approach due to identification of targetable driver oncogenes. Currently, advanced and recurrent non-small cell lung cancers with driver oncogenes, such as the EGFR activating mutation, ALK fusion, ROS1 fusion, the BRAF V600E mutation, MET exon 14 skipping mutations, and NTRK fusion, have been discovered, and new molecularly targeted drugs targeting driver oncogenes have been clinically applied in advanced non-small-cell lung cancer, resulting in beneficial therapeutic efficacy. However, as complete response to such molecularly targeted drugs is rare, almost all patients inevitably acquire resistance to molecularly targeted drugs. This review outlines recent clinical findings and therapies for treating non-small-cell lung cancer with driver genetic aberrations and molecularly targeted drugs in Japan. In addition, we introduce our current approach to overcoming the resistance to a molecular-targeted therapy.

Key Words: Lung cancer, Molecularly targeted drug, Driver oncogenes, EGFR.

令和3年7月2日受付 令和3年7月12日受理

*連絡先 山田忠明 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

tayamada@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.130.10.631

肺がん診療における遺伝子異常の意義

肺がんには約 100~200 個のアミノ酸変化を伴う体細胞変異が存在することが明らかにされている。がん細胞の増殖や生存は小数の複数の重要なゲノム異常、いわゆるドライバー遺伝子異常に依存しており (oncogene addiction), 大部分は無害なパッセンジャー変異である。肺がん領域では主に肺腺がんを中心としたドライバー遺伝子異常の発見とその阻害活性を有する化合物の臨床開発が進み、その発生頻度について報告されている¹⁾ (図 1, 表 1)。このようなドライバー遺伝子異常を有する肺がんに対する分子標的治療は、予後の改善に寄与することが報告されている²⁾³⁾。ゆえに、既知のドライバー遺伝子異常の検出は、現在の進行肺がんの治療方針の決定に必須である。これまでに 2007 年の EGFR 遺伝子変異を皮切りに、ALK 融合遺伝子、ROS1 融合遺伝子、BRAF 遺伝子変異、MET 遺伝子変異、NTRK 融合遺伝子がコンパニオン診断として保険収載されている。2019 年からは次世代シーケンシング法 (next generation sequencing: NGS) を用いた検査により、上記遺伝子変異・融合遺伝子を包括的に解析することが可能となった。

肺がんのドライバー遺伝子異常と分子標的治療

1. EGFR 遺伝子変異

上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) は膜貫通型チロシンキナーゼ受容体である。そのリガンドが EGFR の細胞外領域に結合することで EGFR の二量体形成が引き起こされ、細胞内チロシンキナーゼ領域の活性化、EGFR の自己リン酸化が惹起される。その結果、がん細胞の増殖、進展に深く関与しうるシグナル伝達を活性化する⁴⁾。これまでに、非小細胞肺がんにおいて EGFR の高発現は予後不良と相関することが報告されている。

2004 年に Lynch らは、非小細胞肺がん症例から EGFR 遺伝子変異を発見し、この変異が EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) の治療効果と相関することを報告した⁵⁾。この遺伝子異常はアジア人、非喫煙者および軽喫煙者、腺がんの症例で頻度が高く、日本人の肺腺がんの約 50% に認められる⁶⁾ (図 1)。変異 EGFR は恒常的に活性化しているため、がん細胞は EGFR シグナルにいわゆる oncogene addiction となっている。また、この変異は ATP 結合部位における EGFR-TKI との親和性を高め、抗腫瘍効果を示す。遺伝子変異全体の約 90% は Exon19 の部分欠失および Exon21 の L858R 点突然変異

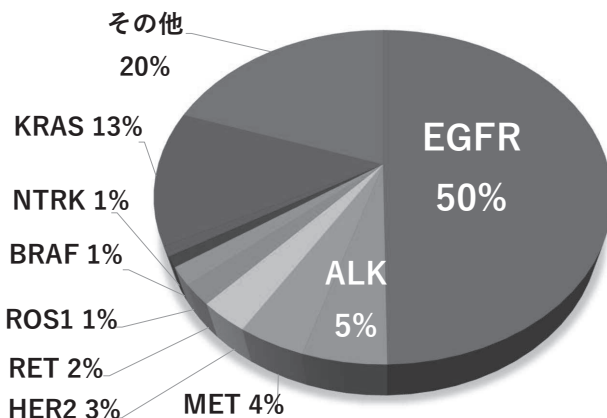


図 1 日本人肺腺がんにおけるドライバー遺伝子異常とその頻度

表1 非小細胞肺癌に対する分子標的薬の一覧

| | EGFR遺伝子変異 | ALK融合遺伝子 | ROS1融合遺伝子 | BRAF V600E 遺伝子変異 | MET ex14 skipping 遺伝子変異 | NTRK融合遺伝子 |
|-----|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------|---------------------|----------------------------|----------------------|
| 治療薬 | ゲフィチニブ エルロチニブ アファチニブ オシメルチニブ ダコミチニブ | クリゾチニブ アレクチニブ セリチニブ ロルラチニブ ブリグチニブ | クリゾチニブ エヌトレクチニブ | ダブラフェニブ +トラメチニブ | テボチニブ カブマチニブ | エヌトレクチニブ ラロトレクチニブ |
| | ゲフィチニブ+ 抗がん剤 エルロチニブ+ 血管新生阻害薬 | | | | | |

が占め、EGFR-TKIの高い奏効性と相関を示す⁴⁾⁵⁾。EGFR-TKIは、第1世代のゲフィチニブ、エルロチニブ、第2世代のアファチニブ、ダコミチニブ、第3世代のオシメルチニブが臨床応用されている(表1)。これまでにEGFR変異を有する未治療進行非小細胞肺癌を対象に行われた第一世代EGFR-TKIゲフィチニブ、エルロチニブと第三世代EGFR-TKIオシメルチニブの第Ⅲ相比較試験(FLAURA試験)により、オシメルチニブ治療群は第一世代EGFR-TKI治療群と比較して、無増悪生存期間、生存期間の延長効果が示された⁷⁾。第1,2世代EGFR-TKIの獲得耐性機構のひとつであるEGFR-T790M変異を獲得した進行非小細胞肺癌を対象に、オシメルチニブと殺細胞性抗がん剤CBDCA+PEMの第Ⅲ相比較試験(AURA3試験)が行われ、オシメルチニブ治療群は無増悪生存期間の有意な延長を示した⁸⁾。以上の結果より、現在の国内外の肺癌治療ガイドラインでは、EGFR遺伝子変異を有する非小細胞肺癌患者の初回治療ならびにEGFR-T790M変異を有する非小細胞肺癌患者の治療は、オシメルチニブ単剤が最も強く推奨されている。その他にも、EGFR-TKIと血管新生阻害薬やプラチナ併用化学療法との初回併用治療が複数の臨床試験で検討され、良好な治療成績が報告された⁹⁾¹⁰⁾。このようにEGFR遺伝子変異陽性肺癌に対する薬物治療は様々なアプローチが試みられ、より精

密な個別化医療への発展が期待されている。

EGFR遺伝子変異を有する肺癌症例はEGFR阻害薬に著明な効果を示すが、最終的には例外なく耐性を獲得する。このようなEGFR阻害薬の耐性機構は、治療標的分子であるEGFR自身による耐性(EGFR-T790M二次的遺伝子変異)¹¹⁾、EGFR以外のバイパスシグナルを介した耐性(Met遺伝子増幅¹²⁾、HGF過剰発現¹³⁾、HER2遺伝子増幅¹⁴⁾、GAS6-AXLシグナル活性化¹⁵⁾、それ以外の耐性(小細胞がん転化¹⁶⁾、上皮間葉転換¹⁷⁾)の3つに大別できる。EGFRの790番目アミノ酸であるthreonineはExon20のEGFRキナーゼドメインにあるATP結合部位に存在し、EGFR阻害薬の結合部位において重要な役割を示すGatekeeper部位に位置する。EGFR-T790M二次的遺伝子変異の獲得はATPとの結合能を高め、その結果、EGFR阻害薬による阻害作用が相対的に低下し、薬剤耐性が惹起されると考えられている¹⁸⁾。このEGFR-T790M変異は、獲得耐性機構のおおよそ半数で認めることが報告されている。

EGFR遺伝子変異の診断方法は、PCRをベースとした高感度検出法が保険収載されており、パラフィン包埋切片、がん細胞を含む胸水・心嚢水の新鮮検体、気管支洗浄液などの細胞診検体も検査が可能である。また、血漿を用いたEGFR遺伝子変異や耐性変異(EGFR-T790M)のリキッドバイオプシーが保険収載され、補助診断とし

て利用されている。

2. ALK 融合遺伝子

2007年に自治医科大学の曾田、間野らは、第2染色体に存在するEML4とALKが転座(逆位)を起こし、EML4-ALK融合遺伝子が生じることを発見した¹⁹⁾。EML4-ALK融合遺伝子改変マウスは肺腺がんを発症し、肺がんにおけるDriver oncogeneとしてのEML4-ALKの存在が明らかになった。現在までに、EML4-ALK肺がんは非小細胞肺がんの約2~7%の頻度で見られ、その臨床的特徴として、腺がん、50歳以下の若年発症、非喫煙者に多く存在することが報告されている(図1)²⁰⁾。しかしながら、喫煙者や高齢者の肺がんでもALK融合遺伝子が検出されることは稀ではなく、臨床背景のみでALKの存在を確実に予測あるいは否定することは不可能である。組織学的特徴は、篩状(cribiform)パターンを示す腺がんが多く、組織分類では腺房型や充実型に分類される。その他、印環細胞がんの形態を示す腺がんでも検出されることがあるが、この成分は部分的に見られることがほとんどである。ALK融合遺伝子は、これまでに10種類以上のvariantが報告され、そのうち、variant1, variant3の2種類がそれぞれ30%程度で最も多くみられる²¹⁾。Variant3はALK-TKIの治療効果は限定的で、予後不良因子として知られている。その他、KIF5BやTFGなど、EML4以外のALK融合遺伝子との融合パートナーも複数報告されている²²⁾²³⁾。ALK-TKIは、第1世代のクリゾチニブ、第2世代のアレクチニブ、セリチニブ、ブリグチニブ、第3世代のロルラチニブが臨床応用されている(表1)。これまでにわが国で行われた第一世代ALK-TKIクリゾチニブと第二世代ALK-TKIアレクチニブの第Ⅲ相比較試験(J-ALEX試験)では、アレクチニブ治療群がクリゾチニブ治療群と比較して、無増悪生存期間の有意な延長を示した²⁴⁾。この試験では、観察期間中央値が40ヶ月を超えてもなおアレクチニブ群の生存期間中央値は未到達であり、ALK融合遺伝子陽性肺がんは進行期であっても長期生存が目指せる集団であることが示された。ALK融合遺伝子の診断方法は、

高感度IHC法、FISH法が保険収載されており、パラフィン包埋切片やセルブロックでの検査が可能である。

3. ROS1 融合遺伝子

ROS1はインスリン受容体サブファミリーに属する受容体型チロシンキナーゼであり、ROS1融合遺伝子が非小細胞肺がん患者の1~2%に見いだされた²⁵⁾。患者背景として、若年者、女性、非喫煙者、腺がんに多いとされる。ROS1は構造上、ALKチロシンキナーゼ領域との高い相同性を認め、ALK-TKIの多くはROS1阻害活性を有する。ROS1-TKIとして、クリゾチニブ、エヌトレクチニブが臨床応用されている(表1)。その他のドライバー遺伝子異常と相互排他的な関係にあるため、EGFR、ALK融合遺伝子異常が陰性と判明した肺がん症例では積極的に検査を行う必要がある。わが国を含む東アジア地域で行われたクリゾチニブの第2相臨床試験において良好な治療成績が報告された²⁶⁾。またエヌトレクチニブの第1/2相臨床試験の統合解析においても良好な成績が示された²⁷⁾。ROS1融合遺伝子の診断方法はRT-PCR法が保険収載されており、RNA抽出可能なパラフィン包埋切片、細胞診検体、新鮮凍結組織を用いた検査が可能である。

4. BRAF 遺伝子変異

BRAFはMAPK経路のセリン/スレオニンキナーゼのひとつである。その遺伝子変異は非小細胞肺がんの他、悪性黒色腫、大腸がんなどの他がん腫でもドライバー変異として認識されている。非小細胞肺がんの1~3%に認められ、腺がん、男性、喫煙者に多い傾向がある(図1)。BRAF遺伝子変異を有する非小細胞肺がんのうちV600E変異は約半数を占め、BRAF阻害薬ダブラフェニブとMEK阻害薬トラメチニブを併用した第Ⅱ相試験では、奏効率約65%と良好な治療成績が報告されている²⁸⁾。BRAF遺伝子変異検査としてはNGS法が保険収載されており、パラフィン包埋切片や新鮮凍結組織を用いた検査が可能である。

5. MET exon14 skipping 遺伝子変異

METはチロシンキナーゼ型受容体であり、肝細胞増殖因子（HGF）がリガンドとして作用する。肺がんにおけるMET遺伝子のドライバー変異としてMETexon14 skipping 遺伝子変異が報告された。この変異は非小細胞肺がんの3~4%に見られ、他のドライバー遺伝子変異と異なり、高齢者や男性、肉腫様がんで頻度が高い（図1）。この遺伝子異常によってMETのエクソン14領域は翻訳されず、異常METタンパクが合成される。その結果、METタンパクはユビキチン化が誘導されず、METシグナルの異常活性化を生じて、がん化することが知られている。MET-TKIとしてはテボチニブ、カプマチニブが、第2相臨床試験で良好な抗腫瘍効果が報告され、わが国の実臨床で使用されている²⁹⁾³⁰⁾（表1）。MET遺伝子変異検査としてはNGS法が保険収載されており、パラフィン包埋切片を用いた検査が可能である。またテボチニブではコンパニオン診断として血漿を用いた検査も可能である。

6. NTRK 融合遺伝子

NTRKは神経システムの構築と機能発揮に重要な役割を果たす。NTRK遺伝子にはNTRK1, 2, 3が存在し、それぞれTARKA, TARKB, TARKCの膜貫通タンパク質を発現させる。NTRKががん遺伝子であることは1982年に大腸がん患者においてTPM3-NTRK1融合遺伝子が同定されたことに由来する。その後、成人及び小児患者から複数のがん腫で発見された。肺がんにおけるNTRK融合遺伝子陽性の頻度は0.2~3.3%と報告されている（図1）。ROS1阻害薬であるエヌトレクチニブはNTRK阻害活性も有し、肺がんを含めたNTRK融合遺伝子がんを対象とした臨床試験（STARTRK-2試験）で有効性が報告され、固形がんを対象に2019年6月に本邦で保険収載された³¹⁾。また、NTRK阻害の選択性が高いラロトレクチニブについても本邦で承認をうけた（表1）。NTRK融合遺伝子の診断方法はNGS法が保険収載されており、パラフィン包埋切片や新鮮凍結組織を用いた検査が可能である。

肺がんの分子標的薬に対する 薬剤耐性と今後の展望

非小細胞肺がんにおける分子標的治療は、一部の症例で初期から治療抵抗性を示す。また奏効症例の中にも治療早期に耐性を獲得することが臨床における次の課題である。分子標的薬による治療介入は、腫瘍内不均一（heterogeneity）を促進し、薬剤耐性腫瘍の複雑・多様化を惹起することが懸念されている³²⁾。また細胞内feedback機構の活性化を誘導し、薬剤感受性低下に関与する。これまでに獲得耐性の解明と治療法の臨床開発を目指した取り組みが進められているが、獲得耐性時にはheterogeneityが深化しており、分子標的薬による耐性克服は現状、困難である。

近年、難治性がんの研究領域において、治療薬に対して抵抗性を示す、「治療抵抗性細胞：Drug tolerant cell」の存在が注目されている³³⁾。これらの抵抗性細胞は分子標的薬などの薬剤曝露による細胞死誘導を回避するための逃避機構を有することで薬剤感受性低下を示す。その結果、薬剤による細胞死を免れた後、薬剤の長期曝露を経て、最終的に耐性機構を獲得することが報告されている³⁴⁾。これらの治療抵抗性細胞の特徴として、薬剤曝露の回避により治療導入前の感受性細胞に戻ることが報告され、治療抵抗性細胞は治療介入に伴う一時的な可逆性変化の状態にあると考えられている³³⁾。実臨床においても、分子標的薬を投与後に一定期間休薬するdrug holidayを設けることで、一部の症例では分子標的薬の再投与に対して、再び奏効することをしばしば経験する（図2）。

我々は、EGFR変異陽性肺がん細胞に対するオシメルチニブ治療導入により、SPRY4/AXLシグナルを介したnegative feedback機構が誘導され、生存シグナルを維持することを見出した（図3）。AXL高発現を伴うEGFR変異陽性肺がん細胞に対するAXL阻害はオシメルチニブの治療効果を増強させ、治療抵抗性細胞の生存を抑制した。ヒト肺がん細胞株を用いた実験動物モデルの検討では、初期からのAXL阻害薬

ドライバー遺伝子異常を有する肺がん

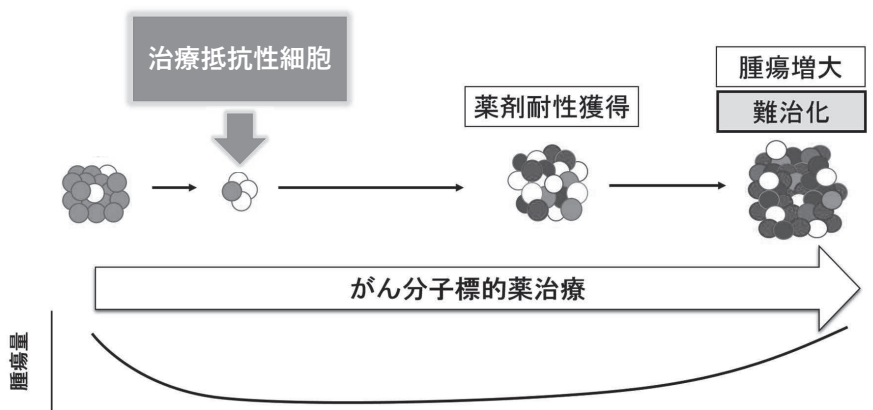


図2 分子標的治療の薬剤耐性獲得の経過

ドライバー遺伝子異常を有する肺がんにおける分子標的薬による治療介入は、腫瘍内不均一を促進し、薬剤耐性腫瘍の複雑・多様化を惹起することが懸念されている。薬剤の耐性時には腫瘍内不均一が深化し、克服は困難である。治療薬に対して抵抗性を示す「治療抵抗性細胞」は分子標的薬などの薬剤曝露による細胞死誘導を回避するための逃避機構を有することで薬剤感受性低下を示す。その結果、薬剤による細胞死を免れた後、薬剤の長期曝露を経て、最終的に耐性機構を獲得することが報告されている。

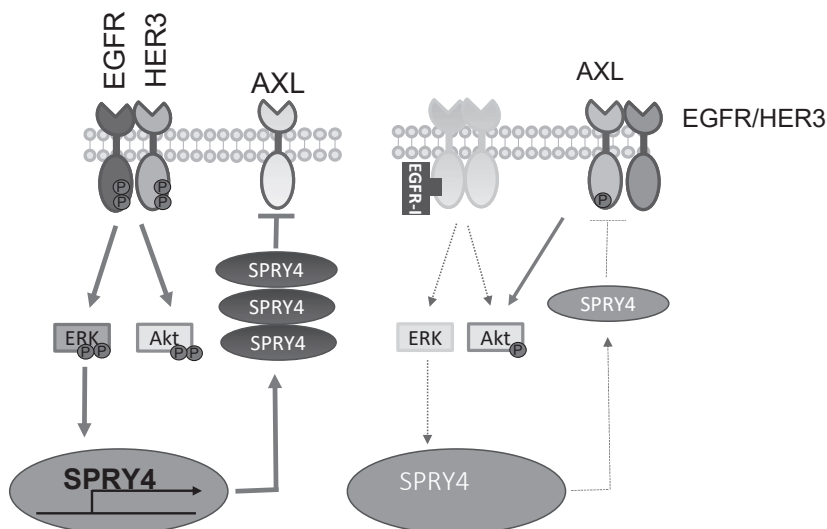


図3 EGFR 遺伝子変異を有する肺がん細胞の EGFR-TKI により誘導される SPRY4/AXL 活性化を介した feedback 機構

EGFR 変異陽性肺がん細胞に対するオシメルチニブ治療の導入は、転写産物 SPRY4 の産生量低下により、AXL シグナルの活性化が惹起される。これらの negative feedback 機構が誘導され、AXL 高発現の EGFR 変異肺がん細胞では生存シグナルは維持されている。引用文献 35。

ONO7475 とオシメルチニブの併用が獲得耐性後の併用と比較し、より高い抗腫瘍効果を認められた³⁵⁾³⁶⁾。一方、AXL 低発現 EGFR 変異陽性肺がん細胞では FOXA1 を介した IGF-1R 転写促進に伴う IGF-1R からの生存シグナルがオシメルチニブの抵抗性に関与していること、IGF-1R 阻害薬との短期間の併用により AXL 低発現 EGFR 変異陽性肺がんに根治が見込めることを

報告した³⁷⁾。現在、これらの我々の研究成果を基に、AXL 阻害薬 ONO7475 とオシメルチニブの併用治療の忍容性、安全性を検討する第 1 相の企業治験 (ONO7475-03 試験) が本邦において実施されており、その結果が期待される。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Skoulidis F, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*, 19: 495-509, 2019.
- 2) Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, Varela-Garcia M, Franklin WA, Aronson SL, Su PF, Shyr Y, Camidge DR, Sequist LV, Glisson BS, Khuri FR, Garon EB, Pao W, Rudin C, Schiller J, Haura EB, Socinski M, Shirai K, Chen H, Giaccone G, Ladanyi M, Kugler K, Minna JD, Bunn PA. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*, 311: 1998-2006, 2014.
- 3) Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, Ouafik L, Besse B, Rouquette I, Westeel V, Escande F, Monnet I, Lemoine A, Veillon R, Blons H, Audigier-Valette C, Bringuier PP, Lamy R, Beau-Faller M, Pujol JL, Sabourin JC, Penault-Llorca F, Denis MG, Lantuejoul S, Morin F, Tran Q, Missy P, Langlais A, Milleron B, Cadranel J, Soria JC, Zalcman G; Biomarkers France contributors. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Inter-group (IFCT). *Lancet*, 387: 1415-1426, 2016.
- 4) Pao W, Chmielecki J. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Cancer*, 10: 760-774, 2010.
- 5) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 350: 2129-2139, 2004.
- 6) Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci*, 98: 1817-1824, 2007.
- 7) Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, Zhou C, Reungwetwattana T, Cheng Y, Chewaskulyong B, Shah R, Cobo M, Lee KH, Cheema P, Tiseo M, John T, Lin MC, Imamura F, Kurata T, Todd A, Hodge R, Saggese M, Rukazekov Y, Soria JC; FLAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*, 382: 41-50, 2020.
- 8) Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorghiu S, Papadimitrakopoulou VA; AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*, 376: 629-640, 2017.
- 9) Nakagawa K, Garon EB, Seto T, Nishio M, Ponce Aix S, Paz-Ares L, Chiu CH, Park K, Novello S, Nadal E, Imamura F, Yoh K, Shih JY, Au KH, Moro-Sibilot D, Enatsu S, Zimmermann A, Fridodt-Moller B, Visseren-Grul C, Reck M; RELAY Study Investigators. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 20: 1655-1669, 2019.
- 10) Hosomi Y, Morita S, Sugawara S, Kato T, Fukuhara T, Gemma A, Takahashi K, Fujita Y, Harada T, Minato K, Takamura K, Hagiwara K, Kobayashi K, Nukiwa T, Inoue A; North-East Japan Study Group. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal

- Growth Factor Receptor: NEJ009 Study. *J Clin Oncol*, 38: 115-123, 2020.
- 11) Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Kocher O, Meyerson M, Johnson BE, Eck MJ, Tenen DG, Halmos B. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 352: 786-792, 2005.
 - 12) Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, Lindeman N, Gale CM, Zhao X, Christensen J, Kosaka T, Holmes AJ, Rogers AM, Cappuzzo F, Mok T, Lee C, Johnson BE, Cantley LC, Jänne PA. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science*, 316: 1039-1043, 2007.
 - 13) Yano S, Wang W, Li Q, Matsumoto K, Sakurama H, Nakamura T, Ogino H, Kakiuchi S, Hanibuchi M, Nishioka Y, Uehara H, Mitsudomi T, Yatabe Y, Nakamura T, Sone S. Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor-activating mutations. *Cancer Res*, 68: 9479-9487, 2008.
 - 14) Takezawa K, Pirazzoli V, Arcila ME, Nebhan CA, Song X, de Stanchina E, Ohashi K, Janjigian YY, Spitzler PJ, Melnick MA, Riely GJ, Kris MG, Miller VA, Ladanyi M, Politi K, Pao W. HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFR T790M mutation. *Cancer Discov*, 2: 922-933, 2012.
 - 15) Zhang Z, Lee JC, Lin L, Olivas V, Au V, LaFramboise T, Abdel-Rahman M, Wang X, Levine AD, Rho JK, Choi YJ, Choi CM, Kim SW, Jang SJ, Park YS, Kim WS, Lee DH, Lee JS, Miller VA, Arcila M, Ladanyi M, Moonsamy P, Sawyers C, Boggon TJ, Ma PC, Costa C, Taron M, Rosell R, Halmos B, Bivona TG. Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer. *Nat Genet*, 44: 852-860, 2012.
 - 16) Uramoto H, Iwata T, Onitsuka T, Shimokawa H, Hanagiri T, Oyama T. Epithelial-mesenchymal transition in EGFR-TKI acquired resistant lung adenocarcinoma. *Anticancer Res*, 30: 2513-2517, 2010.
 - 17) Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, Bergtson K, Shaw AT, Gettinger S, Cosper AK, Akhavanfard S, Heist RS, Temel J, Christensen JG, Wain JC, Lynch TJ, Vernovsky K, Mark EJ, Lanuti M, Iafrate AJ, Mino-Kenudson M, Engelman JA. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*, 3: 75ra26, 2011.
 - 18) Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, Woo MS, Greulich H, Wong KK, Meyerson M, Eck MJ. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105: 2070-2075, 2008.
 - 19) Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, Ishikawa Y, Aburatani H, Niki T, Sohara Y, Sugiyama Y, Mano H. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*, 448: 561-566, 2007.
 - 20) Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, Murphy C, Lifshits E, Holmes AJ, Choi HG, Kim J, Chiang D, Thomas R, Lee J, Richards WG, Sugarbaker DJ, DUCKO C, Lindeman N, Marcoux JP, Engelman JA, Gray NS, Lee C, Meyerson M, Jänne PA. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res*, 14: 4275-4283, 2008.
 - 21) Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, Jänne PA. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*, 46: 1773-1780, 2010.
 - 22) Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, Soda M, Hatano S, Inamura K, Takada S, Ueno T, Yamashita Y, Satoh Y, Okumura S, Nakagawa K, Ishikawa Y, Mano H. KIF5B-ALK, a novel fusion oncokinase identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res*, 15: 3143-3149, 2009.
 - 23) Wong DW, Leung EL, Wong SK, Tin VP, Sihoe AD, Cheng LC, Au JS, Chung LP, Wong MP. A novel KIF5B-ALK variant in nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 117: 2709-2718, 2011.
 - 24) Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, Takiguchi Y, Nishio M, Yoshioka H, Imamura F, Hotta K, Watanabe S, Goto K, Satouchi M, Kozuki T, Shukuya T, Nakagawa K, Mitsudomi T, Yamamoto N, Asakawa T, Asabe R, Tanaka T, Tamura T. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*, 390: 29-39, 2017.
 - 25) Bergtson K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, Massion PP, Siwak-Tapp C, Gonzalez A, Fang R, Mark EJ, Batten JM, Chen H, Wilner KD, Kwak EL, Clark JW, Carbone DP, Ji H,

- Engelman JA, Mino-Kenudson M, Pao W, Iafrate AJ. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*, 30: 863-870, 2012.
- 26) Wu YL, Yang JC, Kim DW, Lu S, Zhou J, Seto T, Yang JJ, Yamamoto N, Ahn MJ, Takahashi T, Yamanaka T, Kemner A, Roychowdhury D, Paolini J, Usari T, Wilner KD, Goto K. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 36: 1405-1411, 2018.
- 27) Dziadziuszko R, Krebs MG, De Braud F, Siena S, Drilon A, Doebele RC, Patel MR, Cho BC, Liu SV, Ahn MJ, Chiu CH, Farago AF, Lin CC, Karapetis CS, Li YC, Day BM, Chen D, Wilson TR, Barlesi F. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 39: 1253-1263, 2021.
- 28) Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, Barlesi F, Kim TM, Mazieres J, Novello S, Rigas JR, Upalawanna A, D'Amelio AM Jr, Zhang P, Mookerjee B, Johnson BE. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF (V600E) -mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 17: 984-993, 2016.
- 29) Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, Mazieres J, Viteri S, Senellart H, Van Meerbeek J, Raskin J, Reinmuth N, Conte P, Kowalski D, Cho BC, Patel JD, Horn L, Griesinger F, Han JY, Kim YC, Chang GC, Tsai CL, Yang JC, Chen YM, Smit EF, van der Wekken AJ, Kato T, Juraeva D, Stroh C, Bruns R, Straub J, John A, Scheele J, Heymach JV, Le X. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med*, 383: 931-943, 2020.
- 30) Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, Tan DSW, Hida T, de Jonge M, Orlov SV, Smit EF, Souquet PJ, Vansteenkiste J, Hochmair M, Felip E, Nishio M, Thomas M, Ohashi K, Toyozawa R, Overbeck TR, de Marinis F, Kim TM, Laack E, Robeva A, Le Mouhaer S, Waldron-Lynch M, Sankaran B, Balbin OA, Cui X, Giovannini M, Akimov M, Heist RS; GEOMETRY mono-1 Investigators. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 383: 944-957, 2020.
- 31) Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, Blakely CM, Seto T, Cho BC, Tosi D, Besse B, Chawla SP, Bazhenova L, Krauss JC, Chae YK, Barve M, Garrido-Laguna I, Liu SV, Conkling P, John T, Fakih M, Sigal D, Loong HH, Buchschacher GL Jr, Garrido P, Nieva J, Steuer C, Overbeck TR, Bowles DW, Fox E, Riehl T, Chow-Maneval E, Simmons B, Cui N, Johnson A, Eng S, Wilson TR, Demetri GD; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*, 21: 271-282, 2020.
- 32) Roper N, Brown AL, Wei JS, Pack S, Trindade C, Kim C, Restifo O, Gao S, Sindiri S, Mehrabadi F, El Meskini R, Ohler ZW, Maity TK, Venugopalan A, Cultraro CM, Akoth E, Padiernos E, Chen H, Kesarwala A, Smart DK, Nilubol N, Rajan A, Piotrowska Z, Xi L, Raffeld M, Panchenko AR, Sahinalp C, Hewitt S, Hoang CD, Khan J, Guha U. Clonal Evolution and Heterogeneity of Osimertinib Acquired Resistance Mechanisms in EGFR Mutant Lung Cancer. *Cell Rep Med*, 1: 100007, 2020.
- 33) Sharma SV, Lee DY, Li B, Quinlan MP, Takahashi F, Maheswaran S, McDermott U, Azizian N, Zou L, Fischbach MA, Wong KK, Brandstetter K, Wittner B, Ramaswamy S, Classon M, Settleman J. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. *Cell*, 141: 69-80, 2010.
- 34) Hata AN, Niederst MJ, Archibald HL, Gomez-Caraballo M, Siddiqui FM, Mulvey HE, Maruvka YE, Ji F, Bhang HE, Krishnamurthy Radhakrishna V, Siravegna G, Hu H, Raoof S, Lockerman E, Kalsy A, Lee D, Keating CL, Ruddy DA, Damon LJ, Crystal AS, Costa C, Piotrowska Z, Bardelli A, Iafrate AJ, Sadreyev RI, Stegmeier F, Getz G, Sequist LV, Faber AC, Engelman JA. Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition. *Nat Med*, 22: 262-269, 2016.
- 35) Taniguchi H, Yamada T, Wang R, Tanimura K, Adachi Y, Nishiyama A, Tanimoto A, Takeuchi S, Araujo LH, Boroni M, Yoshimura A, Shiotsu S, Matsumoto I, Watanabe S, Kikuchi T, Miura S, Tanaka H, Kitazaki T, Yamaguchi H, Mukae H, Uchino J, Uehara H, Takayama K, Yano S. AXL confers intrinsic resistance to osimertinib and advances the emergence of tolerant cells. *Nat Commun*, 10: 259, 2019.
- 36) 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 Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*, 26: 2244-2256, 2020.
- 37) 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*, 11: 4607, 2020.

著者プロフィール



山田 忠明 Tadaaki Yamada

所属・職：京都府立医科大学呼吸器内科・准教授

略歴：1999年3月 川崎医科大学医学部 卒業

1999年4月 京都府立医科大学 第二内科

2003年4月 京都府立医科大学大学院（呼吸器病態制御学）

2006年4月 徳島大学大学院分子制御内科学 特別研究派遣学生

2008年4月 金沢大学附属病院がん高度先進治療センター 助教

2012年4月 金沢大学附属病院がん高度先進治療センター 講師

2013年8月 米国オハイオ州立大学腫瘍内科 客員研究員

2017年4月 京都府立医科大学呼吸器内科 講師

2018年4月 京都府立医科大学呼吸器内科 病院准教授

2021年4月～現職

専門分野：呼吸器病学，臨床腫瘍学，がん薬剤耐性に関する基礎研究

- 主な業績：1. 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*, **11**: 4607, 2020.
2. 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 Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*, **26**: 2244-2256, 2020.
3. Shukuya T, Yamada T, Koenig MJ, Xu J, Okimoto T, Li F, Amann JM, Carbone DP. The Effect of LKB1 Activity on the Sensitivity to PI3K/mTOR Inhibition in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, **14**: 1061-1076, 2019.
4. Taniguchi H, Yamada T, Wang R, Tanimura K, Adachi Y, Nishiyama A, Tanimoto A, Takeuchi S, Araujo LH, Boroni M, Yoshimura A, Shiotsu S, Matsumoto I, Watanabe S, Kikuchi T, Miura S, Tanaka H, Kitazaki T, Yamaguchi H, Mukae H, Uchino J, Uehara H, Takayama K, Yano S. AXL confers intrinsic resistance to osimertinib and advances the emergence of tolerant cells. *Nat Commun*, **10**: 259, 2019.
5. Arasada RR, Shilo K, Yamada T, Zhang J, Yano S, Ghanem R, Wang W, Takeuchi S, Fukuda K, Katakami N, Tomii K, Ogushi F, Nishioka Y, Talabere T, Misra S, Duan W, Fadda P, Rahman MA, Nana-Sinkam P, Evans J, Amann J, Tchekneva EE, Dikov MM, Carbone DP. Notch3-dependent β -catenin signaling mediates EGFR TKI drug persistence in EGFR mutant NSCLC. *Nat Commun*, **9**: 3198, 2018.
6. Nishiyama A, Yamada T, Kita K, Wang R, Arai S, Fukuda K, Tanimoto A, Takeuchi S, Tange S, Tajima A, Furuya N, Kinoshita T, Yano S. Foretinib Overcomes Entrectinib Resistance Associated with the NTRK1 G667C Mutation in NTRK1 Fusion-Positive Tumor Cells in a Brain Metastasis Model. *Clin Cancer Res*, **24**: 2357-2369, 2018.
7. Kaufman JM, Yamada T, Park K, Timmers CD, Amann JM, Carbone DP. A Transcriptional Signature Identifies LKB1 Functional Status as a Novel Determinant of MEK Sensitivity in Lung Adenocarcinoma. *Cancer Res*, **77**: 153-163, 2017.
8. Yamada T, Amann JM, Fukuda K, Takeuchi S, Fujita N, Uehara H, Iwakiri S, Itoi K, Shilo K, Yano S, Carbone DP. Akt Kinase-Interacting Protein 1 Signals through CREB to Drive Diffuse Malignant Mesothelioma. *Cancer Res*, **75**: 4188-97, 2015.
9. Yamada T, Takeuchi S, Fujita N, Nakamura A, Wang W, Li Q, Oda M, Mitsudomi T, Yatabe Y, Sekido Y, Yoshida J, Higashiyama M, Noguchi M, Uehara H, Nishioka Y, Sone S, Yano S. Akt kinase-interacting protein1, a novel therapeutic target for lung cancer with EGFR-activating and gatekeeper mutations. *Oncogene*, **32**: 4427-35, 2013.
10. Yamada T, Takeuchi S, Nakade J, Kita K, Nakagawa T, Nanjo S, Nakamura T, Matsumoto K, Soda M, Mano H, Uenaka T, Yano S. Paracrine receptor activation by microenvironment triggers bypass survival signals and ALK inhibitor resistance in EML4-ALK lung cancer cells. *Clin Cancer Res*, **18**: 3592-602, 2012.