

# Translational Research

## 基礎研究者と臨床研究者は同じ夢を見られるか？

国立がん研究センター

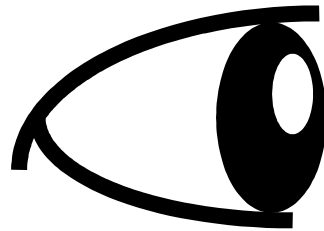
先端医療開発センター トランスレーショナルインフォマティクス分野

東病院 トランスレーショナルリサーチ推進部

土原 一哉

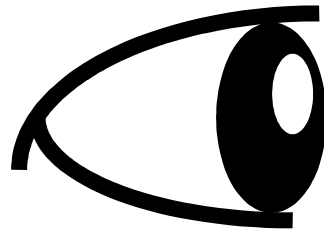
# 基礎研究

臨床研究者



- 自由研究？
- 質保証が不十分
- 再現性が担保されない
- 企業が相手にしない
- 臨床では使えない？
- 臨床情報・検体をタダだと思っている？

# 基礎研究者



## 臨床研究

- 検証研究＝後追い研究？
- 統計学的有意差に生物学的な意味はある？
- 予定調和の結果しか出ない
- 生物学的な新規さはない
- 科学者の仕事？
- 解析のノウハウをタダだと思っている？

分子標的療法や免疫療法など、現代のがん薬物療法は分子生物学・細胞生物学的な理解なしには開発できない！

- 基礎研究者と臨床研究者がお互いの立場(どんな研究成果・内容に価値観を見出しているか)を理解しよう(と努めよう)。
- (専門外はわからないと言わずに)原データを同じテーブルで確認、検討しよう。
- 知らないことは遠慮せず教えてもらおう(相手が忙しそうだったらちょっとは配慮しながら、、、)。
- (飲み会のおときは割り勘で)

# ゲノムデータを丁寧に解析すると 思いがけない発見がある(はず)

## serendipity

ふとした偶然をきっかけに、幸運をつかみ取ること

↑ 基礎研究者の思考回路

Therapeutics, Targets, and Chemical Biology

Cancer  
Research

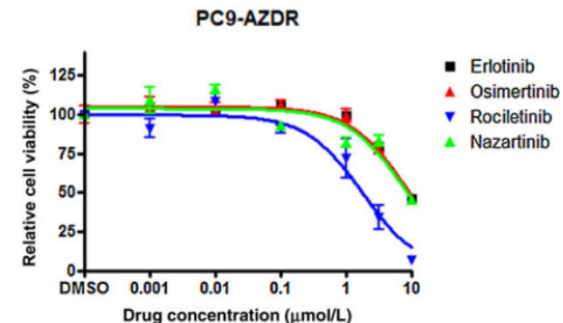
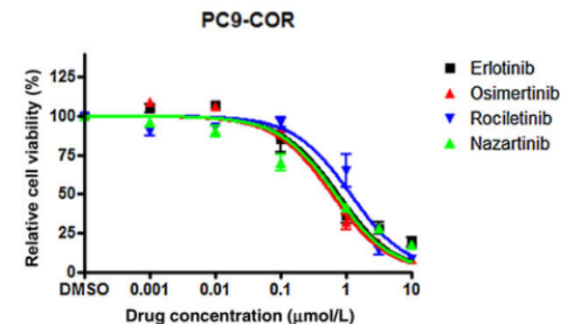
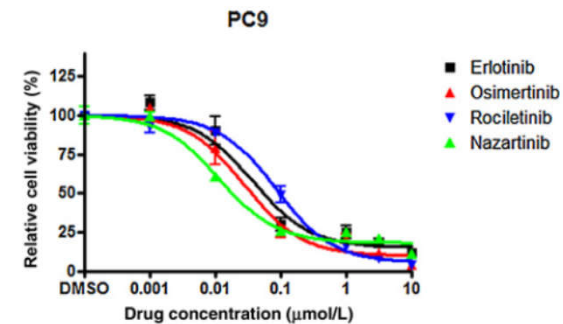
### Amplification of EGFR Wild-Type Alleles in Non-Small Cell Lung Cancer Cells Confers Acquired Resistance to Mutation-Selective EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors

Shigenari Nukaga<sup>1</sup>, Hiroyuki Yasuda<sup>1</sup>, Katsuya Tsuchihara<sup>2</sup>, Junko Hamamoto<sup>1</sup>, Keita Masuzawa<sup>1</sup>, Ichiro Kawada<sup>1</sup>, Katsuhiko Naoki<sup>3</sup>, Shingo Matsumoto<sup>2</sup>, Sachiyo Mimaki<sup>2</sup>, Shinnosuke Ikemura<sup>2</sup>, Koichi Goto<sup>4</sup>, Tomoko Betsuyaku<sup>1</sup>, and Kenzo Soejima<sup>1</sup>

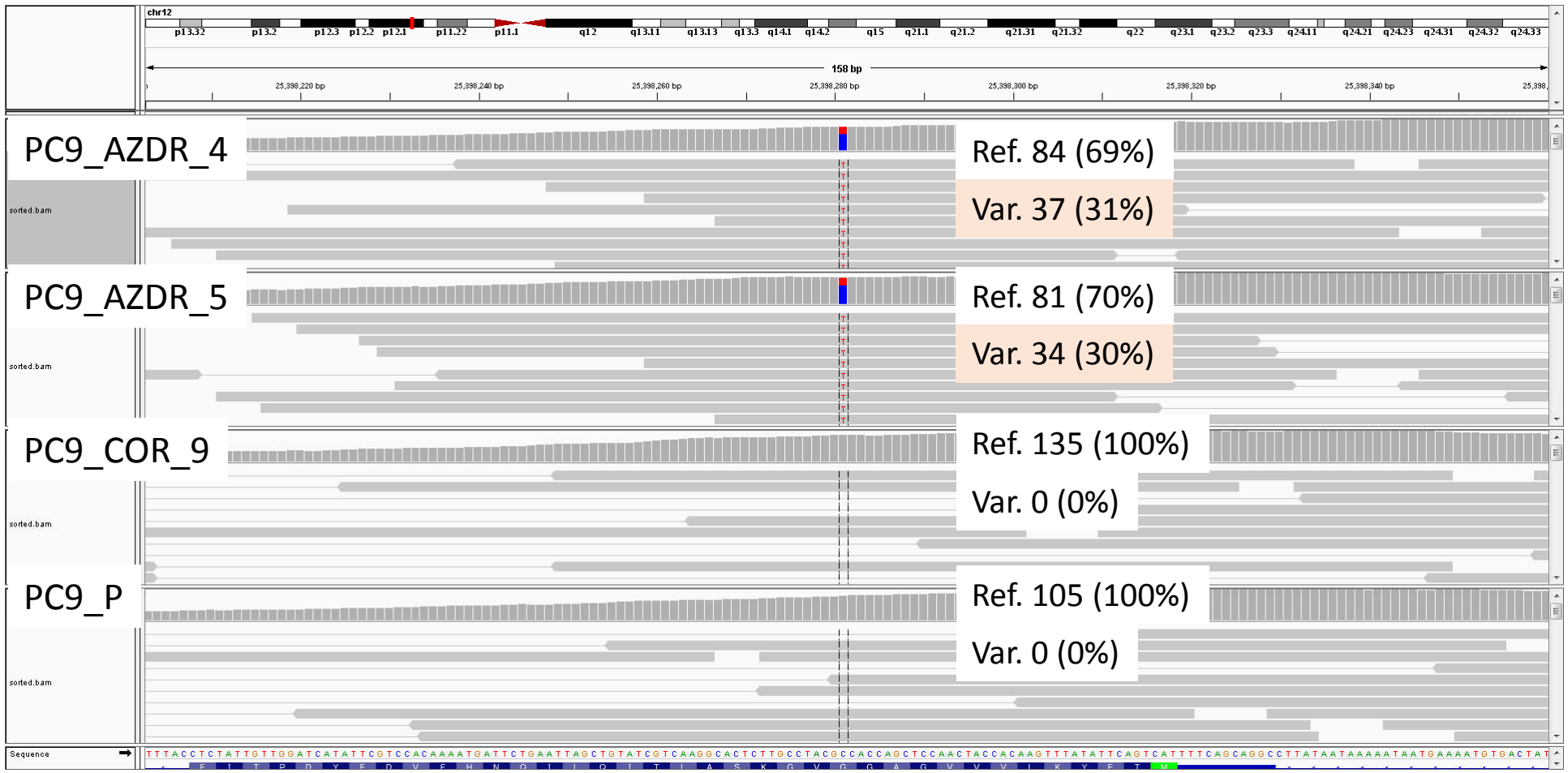
#### Abstract

EGFR-mutated lung cancers account for a significant subgroup of non-small cell lung cancers overall. Third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI) are mutation-selective inhibitors with minimal effects on wild-type EGFR. Acquired resistance develops to these agents, however, the mechanisms are as yet uncharacterized. In this study, we report that the Src-AKT pathway contributes to acquired resistance to these TKI. In addition, amplification of EGFR

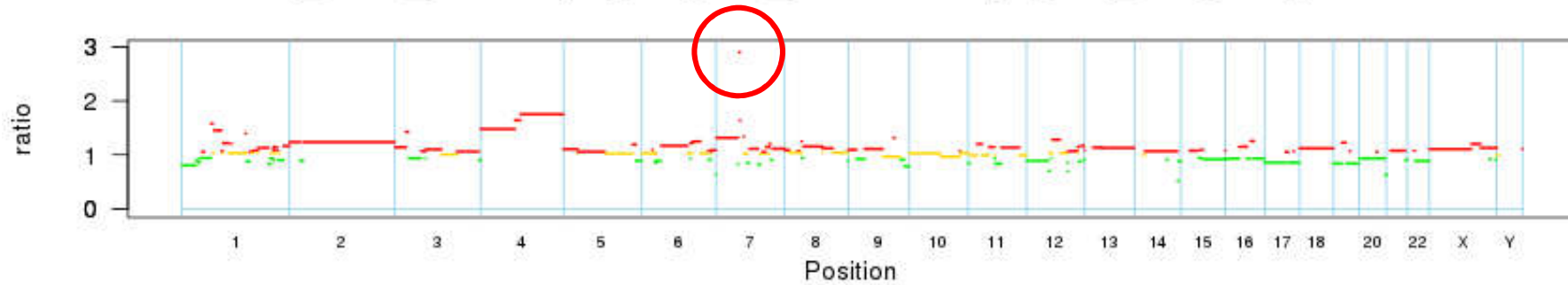
wild-type alleles but not mutant alleles was sufficient to confer acquired resistance. These findings underscore the importance of signals from wild-type EGFR alleles in acquiring resistance to mutant-selective EGFR-TKI. Our data provide evidence of wild-type allele-mediated resistance, a novel concept of acquired resistance in response to mutation-selective inhibitor therapy in cancer treatment. *Cancer Res*; 77(8): 2078-89. ©2017 AACR.



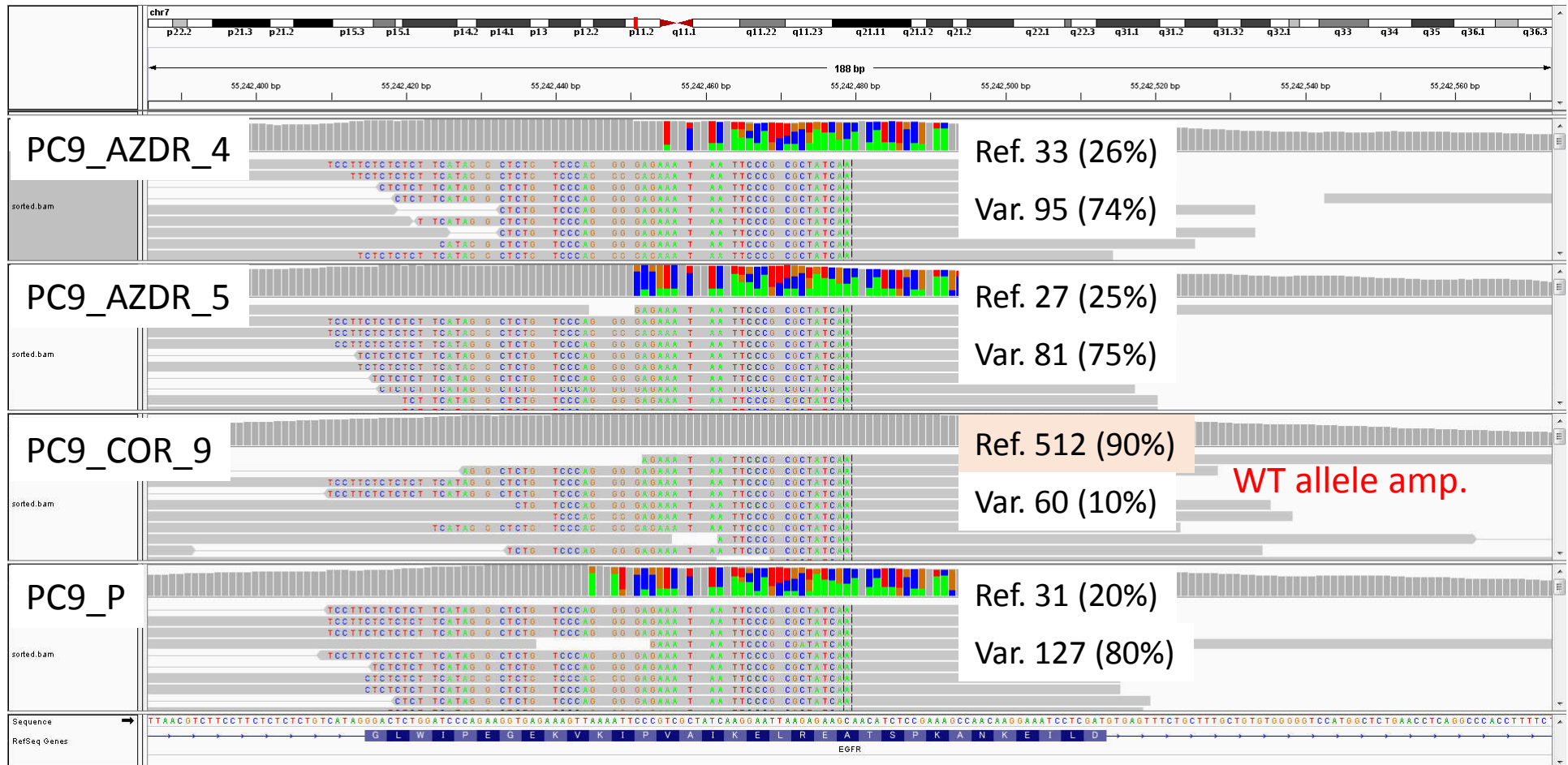
# KRAS G13D

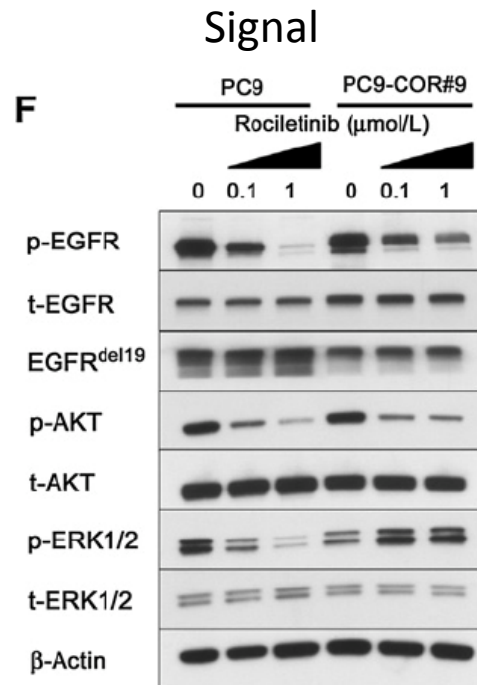


results\_H1975\_PC9 Sample\_PC9\_COR\_9.control.Sample\_PC9\_COR\_9.target exomeCNV

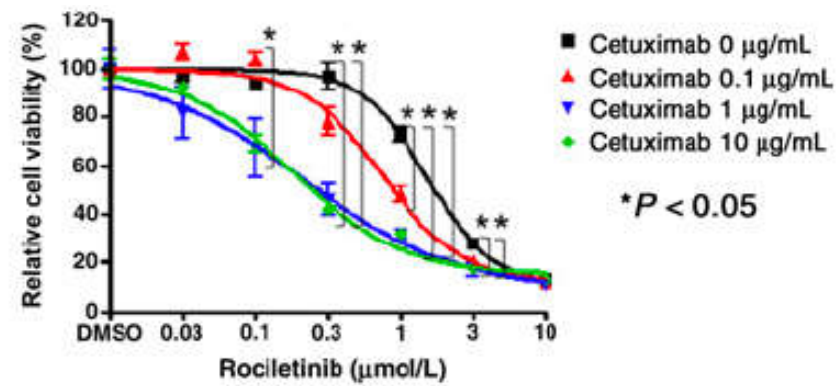
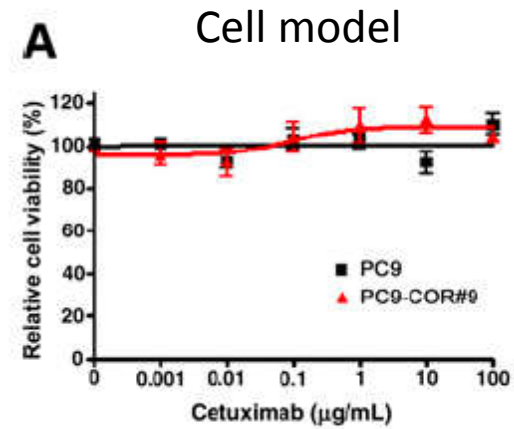
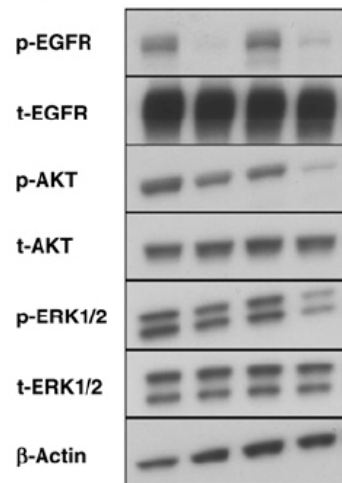


EGFR exon19

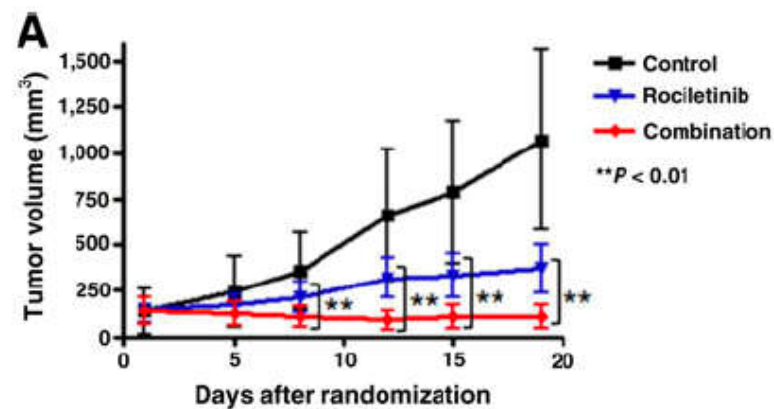




	PC9-COR#9			
Rociletinib ( $\mu\text{mol/L}$ )	0	1	0	1
Cetuximab ( $\mu\text{g/mL}$ )	0	0	10	10



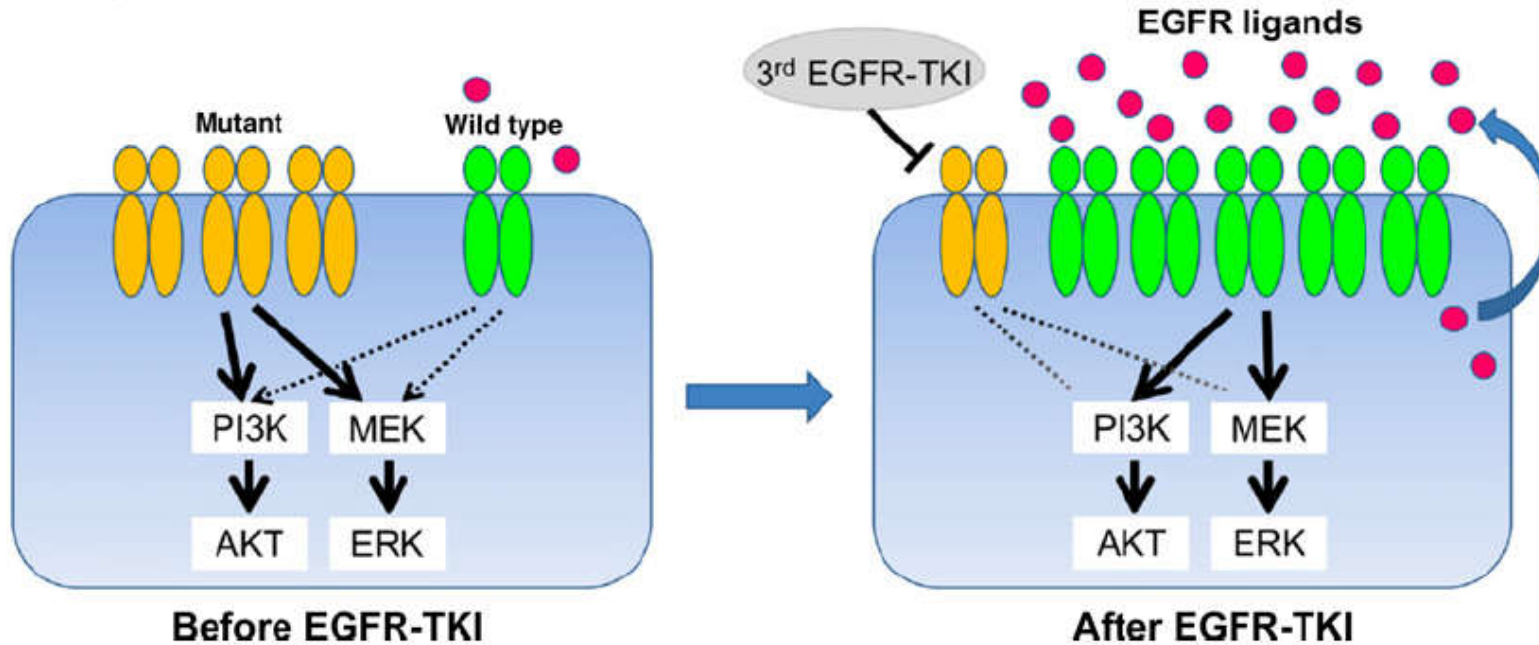
### Xenograft model





- 変異体特異的に阻害効果を示す第3世代EGFR-TKIだから生じた耐性機序
- 耐性獲得後も変異体由来のシグナルが残っている

D



基礎研究者(わたし)

合理的！  
腑に落ちる！  
(自己満足)

某トップジャーナル

臨床例で示さ  
ないと...

臨床研究者

(CRに発表) ありましたよ  
... (保険収載2年後)

臨床試験は可能？  
必要？  
rTRの体制構築は？

より緊密に、より迅速に