

201438109A

厚生労働科学研究委託費

革新的がん医療実用化研究事業

希少遺伝子変異を有する小細胞肺癌に対する

新規治療法の確立に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 後藤 功一

平成27（2015）年 3月

本報告書は、厚生労働省の平成26年度厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、独立行政法人国立がん研究センター理事長 堀田知光が実施した平成26年度「希少遺伝子変異を有する小細胞肺癌に対する新規治療法の確立に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託費  
革新的がん医療実用化研究事業

希少遺伝子変異を有する小細胞肺癌に対する  
新規治療法の確立に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 後藤 功一

平成27（2015）年 3月

# 目 次

I. 委託業務成果報告	-----	1
希少遺伝子変異を有する小細胞肺癌に対する新規治療法の確立に関する研究		
後藤功一		
II. 学会等発表実績	-----	11
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	17

# I . 委託業務成果報告（総括）

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）  
委託業務成果報告（総括）

希少遺伝子変異を有する小細胞肺癌に対する新規治療法の確立に関する研究

業務主任者 後藤 功一  
独立行政法人国立がん研究センター  
呼吸器内科長

## 研究要旨

文科省次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムにおける小細胞肺癌の網羅的な遺伝子解析の結果に基づき、PI3K/AKT/mTOR経路に遺伝子変異を有する小細胞肺癌に対するPI3K/mTOR阻害薬の有効性を検討するため、未承認薬 PF 05212384の医師主導治験を実施することを目的とする。

平成26年度には、PI3K/mTOR阻害剤の未承認薬 PF 05212384の無償提供が確定し、医師主導治験実施施設の選定を行うことにより、医師主導治験実施体制を整備した。また小細胞肺癌細胞株とマウスゼノグラフトモデルを用いた詳細な前臨床試験を行い、治験薬の有望な効果予測因子の候補を同定した。更に、希少頻度の小細胞肺癌を効率的にスクリーニングできるように、遺伝子スクリーニングに用いる診断キットの選定を行い、全国最大規模の遺伝子スクリーニングネットワーク（LC-SCRUM-Japan）を活用した遺伝子スクリーニング体制を構築した。

上述の如く、平成26年度内に「医師主導治験実施体制の確立」、「前臨床での有効性検証」、「遺伝子スクリーニング体制の構築」の3つの目的が概ね達成できたため、平成27年度から医師主導治験を開始できる見通しである。

## 研究分担者

後藤功一	国立がん研究センター	科長
梅村茂樹	国立がん研究センター	医員
土原一哉	国立がん研究センター	分野長
石井源一郎	国立がん研究センター	ユニット長
松本慎吾	国立がん研究センター	医員
善家義貴	国立がん研究センター	がん専門修練医
佐藤暁洋	国立がん研究センター	部長
山中竹春	横浜市立大学大学院	教授

結果に基づき、PI3K/AKT/mTOR経路に遺伝子変異を有する小細胞肺癌に対するPI3K/mTOR阻害薬の有効性を検討するため、未承認薬 PF 05212384の医師主導治験を実施することを目的とする。

小細胞肺癌は、難治性で極めて悪性度が高い腫瘍である。これまで様々な分子標的治療薬の臨床試験が行われたが、既存の殺細胞性抗癌剤を上回る新規薬剤は見つかっておらず、この10年間予後の改善が得られていない。そのため、本研究のように、発生メカニズムに基づいた新しい分子標的治療の開発が極めて重要である。

## A. 研究の目的

文科省次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムにおける小細胞肺癌の網羅的な遺伝子解析の

## B. 研究方法

### 【前臨床での有効性の検証】

PI3K/mTOR阻害薬 (PF 05212384) の効果予測因子を同定するために、小細胞肺癌細胞株 (40-50株) を用いた *in vitro* の薬剤感受性試験を行う。PI3K/AKT/mTOR経路に恒常的な活性型変異を有する細胞株と、変異を有さない細胞株とで、薬剤感受性の比較を行う。PF 05212384 治療前のPI3K/AKT/mTOR経路の遺伝子変異・増幅に加え、治療前後でのリン酸化タンパク質の変化、代謝マーカーの変化等も検証する。

並行して、*in vivo* での造腫瘍能をマウスゼノグラフィ実験系で確認する。前臨床での有効性の検証は、外部機関への委託も考慮する。これらの結果により同定された薬剤の効果予測因子に関して、臨床応用に向けた検証も行う。

### 【LC-SCRUM-Japanを活用した遺伝子スクリーニング体制の構築】

第II相試験の被験者を効率的にスクリーニングできる体制を確立する。具体的には、微量のゲノムDNA (50ng~) から、次世代シーケンサーを用いて、PI3K/AKT/mTOR経路の変異遺伝子群に加え、治験薬の感受性に影響を与え得る変異遺伝子群を同時に解析可能できるマルチプレックスパネルを導入し、被験者スクリーニングを行う。

本研究の対象となるPI3K/AKT/mTOR経路に変異を有する小細胞肺癌は希少頻度であるため、研究者らが先行研究で確立した全国規模の遺伝子スクリーニングネットワーク (LC-SCRUM-Japan) を活用して、遺伝子スクリーニングを実施する。スクリーニングのために全国から収集した検体は保存され、今後の診断薬の開発に再利用される。

### 【医師主導治験】

PI3K/AKT/mTOR経路に変異を有する進行再発小細胞肺癌患者に対して、未承認薬であるPI3K/mTOR阻害薬 (PF 05212384) の有効性及び安全性を評価する第II相試験を実施する。

プライマリーエンドポイント : 奏効割合

セカンダリーエンドポイント : 無増悪生存期間、病勢コントロール率、奏効期間、全生存期間、有害事象等

### 主な適格規準

①患者本人から文書による同意、②年齢20歳以上、③進行小細胞肺癌、④PI3K/AKT/mTOR経路に遺伝子変異を有する、⑤少なくとも2レジメンの抗癌剤治療後に増悪した患者、⑥3カ月以上の生存が見込める患者、⑦ECOG performance status、⑧RECIST ガイドラインによる少なくとも1つの測定可能病変、⑨主要臓器機能が保持されている

### 主な除外基準

KRASもしくはBRAF活性型遺伝子変異を有する

### 予定登録数

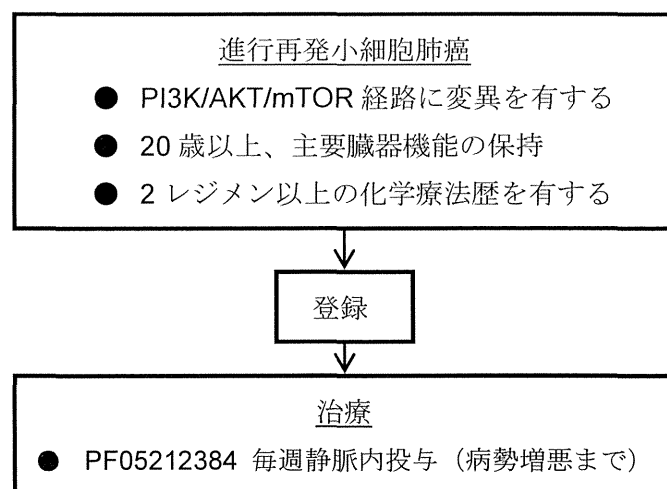
PI3K/AKT/mTOR経路に変異を有する進行小細胞肺癌患者 28名程度

### 試験期間

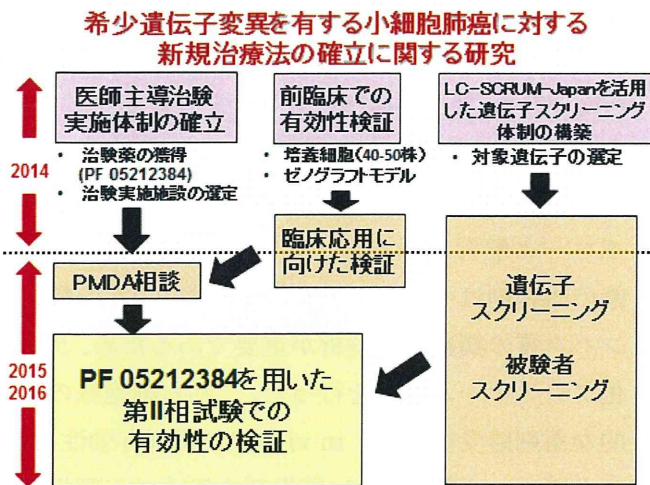
登録期間2年、追跡期間1年

【倫理面への配慮】本研究は、ヘルシンキ宣言、ICH-GCP、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」およびその改正、関連通知を遵守して実施する。監査や効果安全性評価委員会などによる第三者的監視も受ける。

### 【臨床試験概略図】



## 【研究の流れ】



## C. 研究成果

### 【臨床試験実施体制の確立】

文科省次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムの中で実施した小細胞肺癌の網羅的遺伝子解析の結果に基づき、平成26年4月からPI3K/AKT/mTOR経路に遺伝子異常を有する小細胞肺癌に対するPI3K/mTOR阻害薬の臨床試験を計画し、平成26年9月に、未承認薬PF 05212384の第II相試験の研究計画を、ファイザー社の研究申請システムに応募した。12月に医師主導治験へPF05212384の無償提供が確定し、同時にPF 05212384の治験薬概要書を入手した。研究組織は、国際水準の質の高い医師主導治験が実施可能な8施設（国立がん研究センター東病院、同中央病院、北海道大学、静岡がんセンター、名古屋大学、大阪市立総合医療センター、四国がんセンター、九州がんセンター）を選定した。

平成27年度は、まず、英文並びに日本語の治験実施計画書を作成し、研究組織で承認を受けた後に、ファイザー社の承認を受ける予定である。その後、10月にPMDAの薬事戦略相談を実施し、12月に国立がん研究センターの倫理審査委員会で審査を受ける予定である。倫理審査委員会の承認後に治験計画届を厚生労働省へ提出し、各参加施設の倫理審査委員会においても12月～1月に承認を受けた後に、

平成28年1月より医師主導治験を開始する予定である。

### 【前臨床での有効性の検証】

PF 05212384の前臨床試験に関しては、平成26年9月にファイザー社の研究申請システムに応募したところ、11月に承認され、11月中に研究用試薬を入手し、前臨床試験を開始した。

小細胞肺癌由来細胞株に対し、PF 05212384（研究用試薬）の感受性試験を実施したところ、平成27年2月末の時点で、43株において細胞株の薬剤感受性データが得られ、PI3K/AKT/mTOR経路に変異を有する細胞株の中に、高い薬剤感受性を有するものを同定した。並行してin vivoでの造腫瘍能をマウスゼノグラフト実験系で確認したところ、平成27年2月末の時点で、4種のゼノグラフトモデルで造腫瘍能のデータを得た。これらゼノグラフトモデルにおいて、PF 05212384の有効性をin vivoで検証したところ、3種において薬剤の有効性に関するデータが得られた。また先述の薬剤高感受性を示した細胞株を移植したゼノグラフトモデルでは、in vivoでも薬剤の有効性を確認した。更に、PF 05212384の効果予測因子（バイオマーカー）を検索するために、感受性株と耐性株の一部でリン酸化プロテオーム解析とメタボローム解析を行ったところ、有望な効果予測因子の候補が得られた。これら前臨床の結果得られた治験薬の効果予測因子の候補に関しては、平成27年度以後で引き続き臨床応用に向けた検証を行う。

### 【遺伝子スクリーニング体制の構築】

希少頻度の第II相試験の被験者を効率的にスクリーニングできる体制を、平成26年10月に構築した。具体的には、PI3K/AKT/mTOR経路の変異遺伝子に加え、治験薬の感受性に影響を与え得る変異遺伝子群を同時に解析できるOncoPrint Cancer Panelを導入し、全国最大規模の遺伝子スクリーニングネットワーク（LC-SCRUM-Japan：平成27年1月31日現在、47都道府県190施設が参加）を活用して、遺伝子スクリーニングを行う体制を整備した。



遺伝子スクリーニングは、平成27年4月より開始する予定である。

#### D. 考察

小細胞肺癌は、進行が速く切除例が極めて少ない。そのため、肺腺癌とは対照的に網羅的遺伝子解析の報告は少なく、有望な治療標的が同定されていないのが現状である。研究者らは、次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムにおいて、小細胞肺癌切除例約50例の全エクソン解析、進行例約100例の標的遺伝子解析を行い、PI3K/AKT/mTOR経路において、治療標的となり得る候補遺伝子を同定した。

小細胞肺癌においては、これほど大規模な臨床検体を用いた遺伝子解析により治療標的を同定した報告は他にないため、今回の遺伝子解析の結果で治療標的として同定されたPI3K/AKT/mTOR経路を標的とした治療法の開発が期待される。しかし、PI3K/AKT/mTOR経路にドライバー遺伝子変異を有する小細胞肺癌は、肺癌全体の2-3%程度と希少疾患であるため、その治療開発は医師主導治験以外では実現困難である。また、希少頻度の対象を効率よく臨床試験へ登録していくためには、全国規模の遺伝子スクリーニング体制の確立が求められる。

つまり、PI3K/AKT/mTOR経路に遺伝子変異を有する小細胞肺癌に対する未承認薬 PF 05212384の医師主導治験を実施するためには、「医師主導治験の実施体制の確立」、「前臨床での有効性検証」、「遺伝子スクリーニング体制の構築」の3つが必要と考えられる。

平成26年度には、PI3K/mTOR阻害剤の未承認薬 PF 05212384の無償提供が確定し、医師主導治験実施施設の選定を行うことにより、医師主導治験実施体制の整備を行った。

前臨床試験においては、まず多数の細胞株を用いて網羅的に治験薬の薬剤感受性試験を行った。小細胞肺癌においては、多数の細胞株を用いてPI3K/AKT/mTOR経路の阻害剤の有効性を網羅的に検証した報告は少ない。しかし今回約50株の細

胞株を用いた網羅的な薬剤感受性試験を施行することにより、PF 05212384に対する感受性株を同定することができた。さらに感受性株に関しては、*in vivo*でも薬剤の有効性を確認した。PI3K/AKT/mTOR経路はインスリンシグナルに関連し、がん代謝と強い関連が推察されるため、メタボローム解析を行った。またPI3K/AKT/mTOR経路の阻害剤はキナーゼ阻害剤でもあり、リン酸化タンパク質の網羅的な解析が重要であるため、リン酸化プロテオーム解析を行った。これら細胞株の網羅的な薬剤感受性試験、*in vivo*での薬剤有効性検証、メタボローム解析、リン酸化プロテオーム解析等の結果を統合することにより、今まで同定されていなかった、小細胞肺癌でのPI3K/mTOR阻害剤の効果予測因子の候補を同定できた。以上の研究により、前臨床においても未承認薬 PF 05212384の医師主導治験を実施する基盤が整った。

遺伝子スクリーニング体制に関しては、まず遺伝子スクリーニングに用いる診断キットの選定を行った。また、全国最大規模の遺伝子スクリーニングネットワーク (LC-SCRUM-Japan) を活用することにより、希少頻度の小細胞肺癌を効率的にスクリーニングできる体制も構築できた。

上述の如く、平成26年度内に「医師主導治験実施体制の確立」、「前臨床での有効性検証」、「遺伝子スクリーニング体制の構築」の3つの目的が概ね達成できたため、平成27年度から医師主導治験を開始できる見通しである。

#### E. 結論

PI3K/AKT/mTOR経路に遺伝子変異を有する小細胞肺癌に対する未承認薬 PF 05212384の医師主導治験を実施するために、平成26年度は「医師主導治験実施体制の確立」、「前臨床での有効性検証」、「遺伝子スクリーニング体制の構築」を行った。これらの目的が概ね達成されたため、平成27年度から医師主導治験を開始できる見通しである。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 学会発表

1. (口頭) Goto K, Ohe Y, Seto T, Takahashi T, Nakagawa K, Yamamoto N, Yokoyama A, Takeda K, Nishio M, Mori K, Satouchi M, Hida T, Kudoh S, Nogami N, Imamura F, Kiura K, Okamoto H, Sawa T, Shibata T, Tamura T. A randomized phase III study of cisplatin (CDDP), etoposide (ETOP) and irinotecan versus topotecan as second-line chemotherapy in patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer (SCLC): Japan Clinical Oncology Group study JCOG0605. 2014 ASCO Annual Meeting, 2014.5
2. (口頭) Matsumoto S, Tsuchihara K, Yoh K, Zenke Y, Kohno T, Ishii G, Tsuta K, Umemura S, Niho S, Ohmatsu H, Ohe Y, Yamanaka T, Goto K. A new nationwide genomic screening system in Japan for the development of targeted therapies against advanced non-small lung cancers with rare driver mutations. 2014 ASCO Annual Meeting, 2014.5
3. (ポスター) Zenke Y, Kiyotaka Yoh, Matsumoto S, Umemura S, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Ohe Y. Clinical impact of gastric acid suppressing medication use on the efficacy of elrotinib and gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. 2014 ASCO Annual Meeting, 2014.5
4. (ポスター) Saruwatari K, Umemura S, Nomura S, Matsumoto S, Yoh K, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Ohe Y. Clinical outcomes of patients with recurrent small cell lung cancer receiving third-line chemotherapy. 2014 ASCO Annual Meeting, 2014.5
5. (ポスター) Yoh K, Matsumoto S, Tsuchihara K, Kohno T, Ishii G, Tsuta K, Nishio M, Yamamoto N, Murakami H, Satouchi M, Nogami N, Seto T, Umemura S, Niho S, Ohmatsu H, Ohe Y, Yamanaka T, Goto K. The Lung Cancer Genomic Screening Project for Individualized Medicine in Japan (LC-SCRUM -Japan): Screening for RET and ROS1 fusions in advanced EGFR mutation-negative nonsquamous lung cancer and development of molecular targeted therapy. 2014 ASCO Annual Meeting, 2014.5
6. (ポスター) Yoh K, Matsumoto S, Tsuchihara K, Kohno T, Ishii G, Tsuta K, Nishio M, Yamamoto N, Murakami H, Satouchi M, Nogami N, Seto T, Umemura S, Niho S, Ohmatsu H, Ohe Y, Yamanaka T, Goto K. Nationwide genomic screening for RET fusion in advanced EGFR mutation-negative non-squamous lung cancer and development of molecular targeted therapy in Japan: LC-SCRUM- Japan. 2014 ESMO Annual Congress, 2014.9
7. (ポスター) Matsumoto S, Tsuchihara K, Yoh K, Zenke Y, Kohno T, Ishii G, Tsuta K, Umemura S, Niho S, Ohmatsu H, Ohe Y, Yamanaka T, Goto K. A nationwide genomic screening system in Japan for the development of molecular targeted therapies against non-small cell lung cancers with rare driver mutations. 2014 ESMO Annual Congress, 2014.9
8. (ポスター) Umemura S, Tsuchihara K,

- Mimaki S, Matsumoto S, Ishii G, Ohmatsu H, Niho S, Yoh K, Ohe Y, Goto K. High frequency of therapeutically relevant genomic alterations in advanced small cell lung cancer detected by targeted next-generation sequencing from small biopsy samples. 2014 ESMO Annual Congress, 2014.9
9. (口頭) 猿渡功一、梅村茂樹、松本慎吾、葉清隆、仁保誠治、後藤功一、大松広伸、大江裕一郎. 小細胞肺癌に対する3次化学療法の後方視的検討. 第54回日本呼吸器学会学術講演会,2014.4
  10. (口頭) 桐田圭輔、梅村茂樹、松本慎吾、葉清隆、仁保誠治、後藤功一、大松広伸、大江裕一郎. Clinical efficacy of DS-GPA for SCLC patients who developed brain metastasis after initial therapy / 脳転移再発をきたした小細胞肺癌患者におけるDS-GPAの有用性の検討. 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会,2014.7
  11. (口頭) 後藤功一. Development of a Nationwide Genomic Screening Network and Clinical Trial for Lung Cancer with Rare Driver Mutations. 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会,2014.7
  12. (口頭) 松本慎吾、土原一哉、葉清隆、善家義貴、河野隆志、石井源一郎、蔦幸治、大江裕一郎、山中竹春、後藤功一. A new nationwide genomic screening system for the development of targeted therapies in NSCLC with rare driver mutations / 希少ドライバー変異陽性肺癌の治療開発を目指した全国規模の遺伝子変異スクリーニングシステム. 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会,2014.7
  13. (口頭) 葉清隆、松本慎吾、土原一哉、河野隆志、石井源一郎、蔦幸治、大江裕一郎、山中竹春、後藤功一. Screening for RET and ROS1 fusions in advanced EGFR mutation-negative non-squamous lung cancer (LC-SCRUM-Japan). 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会,2014.7
  14. (口頭) 山本昇、後藤功一、大江裕一郎、瀬戸貴司、高橋利明、中川和彦、横山晶、武田晃司、西尾誠人、森清志、里内美弥子、柴田大朗、中村健一、田村友秀. 再発小細胞肺癌に対する二次化学療法のランダム化第Ⅲ相試験 (JCOG0605). 第52回日本癌治療学会学術集会,2014.8
  15. (口頭) 後藤功一. 全国規模の遺伝子診断ネットワークによる希少肺癌のスクリーニングシステムの構築と新薬開発への挑戦. 第73回日本癌学会学術総会,2014.9
  16. (口頭) 善家義貴、三牧幸代、松本慎吾、石井源一郎、多田智史、梅村茂樹、葉清隆、仁保誠治、大松広伸、坪井正博、後藤功一、土原一哉. 肺腺癌における染色体およびゲノム異常と臨床病理学的特徴の相関解析. 第55回日本肺癌学会学術集会,2014.11
  17. (口頭) 松村勇輝、梅村茂樹、石井源一郎、大江裕一郎、後藤功一、永井完治、土原一哉. 高悪性度神経内分泌肺癌における受容体型チロシンキナーゼの発現の特徴: 腺癌, 扁平上皮癌との比較解析. 第55回日本肺癌学会学術集会,2014.11
  18. (口頭) 松本慎吾、葉清隆、土原一哉、善家義貴、河野隆志、石井源一郎、蔦幸治、大江裕一郎、大松広伸、仁保誠治、梅村茂樹、山中竹春、後藤功一. 希少肺癌の治療開発を目指した遺伝子診断ネットワーク (LC-SCRUM-Japan) におけるmultiplex 遺伝子変異解析. 第55回日本肺癌学会学術集会,2014.11
  19. (口頭) 杉山栄里、松本慎吾、葉清隆、土原一哉、河野隆志、石井源一郎、蔦幸治、善家義貴、梅村茂樹、仁保誠治、大松広伸、大江裕一郎、山中竹春、後藤功一. LC-SCRUM-Japan :

ROS1 融合遺伝子陽性進行肺癌の臨床病理学的検討. 第55回日本肺癌学会学術集会, 2014.11

20. (口頭) 村上晴泰、後藤功一、大江裕一郎、瀬戸貴司、高橋利明、中川和彦、山本昇、横山晶、武田晃司、西尾誠人、森清志、里内美弥子、水谷友紀、田村友季. 再発小細胞肺癌に対する二次化学療法 of ランダム化第III 相試験 (JCOG0605). 第55回日本肺癌学会学術集会,2014.11
21. (口頭) 梅村茂樹、土原一哉、三牧幸代、松本慎吾、石井源一郎、大松広伸、仁保誠治、葉清隆、大江裕一郎、後藤功一. 進行小細胞肺癌の次世代シーケンサー用いた標的遺伝子解析による新しい治療法の探索. 第55回日本肺癌学会学術集会,2014.11
22. (口頭) 葉清隆、松本慎吾、土原一哉、河野隆志、石井源一郎、蔦幸治、大江裕一郎、大松広伸、仁保誠治、梅村茂樹、西尾誠人、山本昇、村上晴泰、里内美弥子、野上尚之、瀬戸貴司、山中竹春、後藤功一. (LC-SCRUM-Japan) によるRET 融合遺伝子陽性肺癌のスクリーニングと治療開発.第55回日本肺癌学会学術集会,2014.11
23. (口頭) 山中竹春. 統計家から見るエビデンス. 第55回日本肺癌学会学術集会,2014.11

## 2. 論文発表

1. Umemura S, Mimaki S, Makinoshima H, Tada S, Ishii G, Ohmatsu H, Niho S, Yoh K, Matsumoto S, Takahashi A, Morise M, Nakamura Y, Ochiai A, Nagai K, Iwakawa R, Kohno T, Yokota J, Ohe Y, Esumi H, Tsuchihara K, Goto K. Therapeutic priority of the PI3K/AKT/mTOR pathway in small cell lung cancers as revealed by a comprehensive genomic analysis. J Thorac Oncol, 2014, 9(9):1324 -31.

2. Morise M, Niho S, Umemura S, Matsumoto S, Yoh K, Goto K, Ohmatsu H, Ohe Y. Low-dose irinotecan as a second-line chemotherapy for recurrent small cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol, 2014, 44(9):846-51.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## Ⅱ. 学会等発表実績

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「希少遺伝子変異を有する小細胞肺癌に対する新規治療法の確立に関する研究」

機関名 独立行政法人国立がん研究センター

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果	発表者氏名	発表した場所 (学会等名)	発表した 時期	国内・外 の別
A randomized phase III study of cisplatin (CDDP), etoposide (ETOP) and irinotecan versus topotecan as second-line chemotherapy in patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer (SCLC): Japan Clinical Oncology Group study JCOG0605. (口頭)	<u>Goto K</u> , Ohe Y, Seto T, Takahashi T, Nakagawa K, Yamamoto N, Yokoyama A, Takeda K, Nishio M, Mori K, Satouchi M, Hida T, Kudoh S, Nogami N, Imamura F, Kiura K, Okamoto H, Sawa T, Shibata T, Tamura T	2014 ASCO Annual Meeting	2014.5.30-6.3	国外
A new nationwide genomic screening system in Japan for the development of targeted therapies against advanced non-small lung cancers with rare driver mutations. (口頭)	<u>Matsumoto S</u> , <u>Tsuchihara K</u> , Yoh K, <u>Zenke Y</u> , Kohno T, <u>Ishii G</u> , Tsuta K, <u>Umemura S</u> , Niho S, Ohmatsu H, Ohe Y, <u>Yamanaka T</u> , <u>Goto K</u>	2014 ASCO Annual Meeting	2014.5.30-6.3	国外
Clinical impact of gastric acid suppressing medication use on the efficacy of elrotinib and gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. (ポスター)	<u>Zenke Y</u> , Kiyotaka Yoh, <u>Matsumoto S</u> , <u>Umemura S</u> , Niho S, <u>Goto K</u> , Ohmatsu H, Ohe Y	2014 ASCO Annual Meeting	2014.5.30-6.3	国外
Clinical outcomes of patients with recurrent small cell lung cancer receiving third-line chemotherapy. (ポスター)	Saruwatari K, <u>Umemura S</u> , Nomura S, <u>Matsumoto S</u> , Yoh K, Niho S, <u>Goto K</u> , Ohmatsu H, Ohe Y	2014 ASCO Annual Meeting	2014.5.30-6.3	国外

<p>The Lung Cancer Genomic Screening Project for Individualized Medicine in Japan (LC-SCRUM-Japan): Screening for RET and ROS1 fusions in advanced EGFR mutation-negative nonsquamous lung cancer and development of molecular targeted therapy. (ポスター)</p>	<p>Yoh K, <u>Matsumoto S</u>, <u>Tsuchihara K</u>, Kohno T, <u>Ishii G</u>, Tsuta K, Nishio M, Yamamoto N, Murakami H, Satouchi M, Nogami N, Seto T, <u>Umemura S</u>, Niho S, Ohmatsu H, Ohe Y, <u>Yamanaka T</u>, <u>Goto K</u></p>	<p>2014 ASCO Annual Meeting</p>	<p>2014.5.30-6.3</p>	<p>国外</p>
<p>Nationwide genomic screening for RET fusion in advanced EGFR mutation-negative non-squamous lung cancer and development of molecular targeted therapy in Japan: LC-SCRUM-Japan. (ポスター)</p>	<p>Yoh K, <u>Matsumoto S</u>, <u>Tsuchihara K</u>, Kohno T, <u>Ishii G</u>, Tsuta K, Nishio M, Yamamoto N, Murakami H, Satouchi M, Nogami N, Seto T, <u>Umemura S</u>, Niho S, hmatsu H, Ohe Y, Ymanaka T, <u>Goto K</u></p>	<p>2014 ESMO Annual Congress</p>	<p>2014.9.26-30</p>	<p>国外</p>
<p>A nationwide genomic screening system in Japan for the development of molecular targeted therapies against non-small cell lung cancers with rare driver mutations. (ポスター)</p>	<p><u>Matsumoto S</u>, <u>Tsuchihara K</u>, Yoh K, <u>Zenke Y</u>, Kohno T, <u>Ishii G</u>, Tsuta K, <u>Umemura S</u>, Niho S, Ohmatsu H, Ohe Y, <u>Yamanaka T</u>, <u>Goto K</u></p>	<p>2014 ESMO Annual Congress</p>	<p>2014.9.26-30</p>	<p>国外</p>
<p>High frequency of therapeutically relevant genomic alterations in advanced small cell lung cancer detected by targeted next-generation sequencing from small biopsy samples. (ポスター)</p>	<p><u>Umemura S</u>, <u>Tsuchihara K</u>, Mimaki S, <u>Matsumoto S</u>, <u>Ishii G</u>, Ohmatsu H, Niho S, Yoh K, Ohe Y, <u>Goto K</u></p>	<p>2014 ESMO Annual Congress</p>	<p>2014.9.26-30</p>	<p>国外</p>
<p>小細胞肺癌に対する3次化学療法の後方視的検討。 (口頭)</p>	<p>猿渡功一、<u>梅村茂樹</u>、<u>松本慎吾</u>、葉清隆、仁保誠治、<u>後藤功一</u>、大松広伸、大江裕一郎</p>	<p>第54回日本呼吸器学会学術講演会</p>	<p>2014.4.25-27</p>	<p>国内</p>

Clinical efficacy of DS-GPA for SCLC patients who developed brain metastasis after initial therapy / 脳転移再発をきたした小細胞肺癌患者におけるDS-GPAの有用性の検討. (口頭)	桐田圭輔、梅村茂樹、松本慎吾、葉清隆、仁保誠治、後藤功一、大松広伸、大江裕一郎	第12回日本臨床腫瘍学会学術集会	2014.7.17-19	国内
Development of a Nationwide Genomic Screening Network and Clinical Trial for Lung Cancer with Rare Driver Mutations. (口頭)	後藤功一	第12回日本臨床腫瘍学会学術集会	2014.7.17-19	国内
A new nationwide genomic screening system for the development of targeted therapies in NSCLC with rare driver mutations / 希少ドライバー変異陽性肺癌の治療開発を目指した全国規模の遺伝子変異スクリーニングシステム. (口頭)	松本慎吾、土原一哉、葉清隆、善家義貴、河野隆志、石井源一郎、蔦幸治、大江裕一郎、山中竹春、後藤功二	第12回日本臨床腫瘍学会学術集会	2014.7.17-19	国内
Screening for RET and ROS1 fusions in advanced EGFR mutation-negative non-squamous lung cancer (LC-SCRUM-Japan) . (口頭)	葉清隆、松本慎吾、土原一哉、河野隆志、石井源一郎、蔦幸治、大江裕一郎、山中竹春、後藤功一	第12回日本臨床腫瘍学会学術集会	2014.7.17-19	国内
再発小細胞肺癌に対する二次化学療法のランダム化第Ⅲ相試験(JCOG0605). (口頭)	山本昇、後藤功一、大江裕一郎、瀬戸貴司、高橋利明、中川和彦、横山晶、武田晃司、西尾誠人、森清志、里内美弥子、柴田大朗、中村健一、田村友秀	第52回日本癌治療学会学術集会	2014.8.28-30	国内
全国規模の遺伝子診断ネットワークによる希少肺癌のスクリーニングシステムの構築と新薬開発への挑戦. (口頭)	後藤功一	第73回日本癌学会学術総会	2014.9.25-27	国内



肺腺癌における染色体およびゲノム異常と臨床病理学的特徴の相関解析 (口頭)	<u>善家義貴</u> 、三牧幸代、 <u>松本慎吾</u> 、 <u>石井源一郎</u> 、多田智史、 <u>梅村茂樹</u> 、葉清隆、仁保誠治、大松広伸、坪井正博、 <u>後藤功一</u> 、 <u>土原一哉</u>	第55回日本肺癌学会学術集会	2014.11.14 -16	国内
高悪性度神経内分泌肺癌における受容体型チロシンキナーゼの発現の特徴：腺癌，扁平上皮癌との比較解析。 (口頭)	松村勇輝、 <u>梅村茂樹</u> 、 <u>石井源一郎</u> 、大江裕一郎、 <u>後藤功一</u> 、永井完治、 <u>土原一哉</u>	第55回日本肺癌学会学術集会	2014.11.14 -16	国内
希少肺癌の治療開発を目指した遺伝子診断ネットワーク (LC-SCRUM-Japan) における multiplex 遺伝子変異解析。 (口頭)	<u>松本慎吾</u> 、葉清隆、 <u>土原一哉</u> 、 <u>善家義貴</u> 、河野隆志、 <u>石井源一郎</u> 、 <u>葛幸治</u> 、大江裕一郎、大松広伸、仁保誠治、 <u>梅村茂樹</u> 、 <u>山中竹春</u> 、 <u>後藤功一</u>	第55回日本肺癌学会学術集会	2014.11.14 -16	国内
LC-SCRUM-Japan : ROS1 融合遺伝子陽性進行肺癌の臨床病理学的検討。 (口頭)	杉山栄里、 <u>松本慎吾</u> 、葉清隆、 <u>土原一哉</u> 、河野隆志、 <u>石井源一郎</u> 、 <u>葛幸治</u> 、 <u>善家義貴</u> 、 <u>梅村茂樹</u> 、仁保誠治、大松広伸、大江裕一郎、 <u>山中竹春</u> 、 <u>後藤功一</u>	第55回日本肺癌学会学術集会	2014.11.14 -16	国内
再発小細胞肺癌に対する二次化学療法ランダム化第III相試験 (JCOG0605)。 (口頭)	村上晴泰、 <u>後藤功一</u> 、大江裕一郎、瀬戸貴司、高橋利明、中川和彦、山本昇、横山晶、武田晃司、西尾誠人、森清志、里内美弥子、水谷友紀、田村友季	第55回日本肺癌学会学術集会	2014.11.14 -16	国内
進行小細胞肺癌の次世代シーケンサーを用いた標的遺伝子解析による新しい治療法の探索。 (口頭)	<u>梅村茂樹</u> 、 <u>土原一哉</u> 、三牧幸代、 <u>松本慎吾</u> 、 <u>石井源一郎</u> 、大松広伸、仁保誠治、葉清隆、大江裕一郎、 <u>後藤功一</u>	第55回日本肺癌学会学術集会	2014.11.14 -16	国内

遺伝子診断ネットワーク (LC-SCRUM-Japan)によるRET 融合遺伝子陽性肺癌のスクリーニングと治療開発。 (口頭)	葉清隆、 <u>松本慎吾</u> 、 <u>土原一哉</u> 、河野隆志、 <u>石井源一郎</u> 、 <u>薦幸治</u> 、大江裕一郎、大松広伸、仁保誠治、 <u>梅村茂樹</u> 、西尾誠人、山本昇、村上晴泰、里内美弥子、野上尚之、瀬戸貴司、 <u>山中竹春</u> 、 <u>後藤功一</u>	第55回日本肺癌学会学術集会	2014.11.14 -16	国内
統計家から見るエビデンス (口頭)	<u>山中竹春</u>	第55回日本肺癌学会学術集会	2014.11.14 -16	国内

## 2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

発表した成果	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Therapeutic priority of the PI3K/AKT/mTOR pathway in small cell lung cancers as revealed by a comprehensive genomic analysis.	<u>Umemura S</u> , Mimaki S, Makinoshima H, Tada S, <u>Ishii G</u> , Ohmatsu H, Niho S, Yoh K, <u>Matsumoto S</u> , Takahashi A, Morise M, Nakamura Y, Ochiai A, Nagai K, Iwakawa R, Kohno T, Yokota J, Ohe Y, Esumi H, <u>Tsuchihara K</u> , <u>Goto K</u> .	J Thorac Oncol, 9(9):1324-31.	2014	国外
Low-dose irinotecan as a second-line chemotherapy for recurrent small cell lung cancer.	Morise M, Niho S, <u>Umemura S</u> , <u>Matsumoto S</u> , Yoh K, <u>Goto K</u> , Ohmatsu H, Ohe Y	Jpn J Clin Oncol, 44(9):846-51.	2014	国外

### Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

# Therapeutic Priority of the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Small Cell Lung Cancers as Revealed by a Comprehensive Genomic Analysis

Shigeki Umemura, MD, PhD,\* Sachiyo Mimaki, MS, † Hideki Makinoshima, PhD, † Satoshi Tada, MS, † Genichiro Ishii, MD, PhD, ‡ Hironobu Ohmatsu, MD,\* Seiji Niho, MD, PhD,\* Kiyotaka Yoh, MD,\* † Shingo Matsumoto, MD, PhD,\* † Akiko Takahashi, MD,\* Masahiro Morise, MD, PhD,\* Yuka Nakamura, BS, ‡ Atsushi Ochiai, MD, PhD, ‡ Kanji Nagai, MD, PhD, § Reika Iwakawa, PhD, || Takashi Kohno, PhD, || Jun Yokota, MD, PhD, || Yuichiro Ohe, MD, PhD,\* Hiroyasu Esumi, MD, PhD, † Katsuya Tsuchihara, MD, PhD, † and Koichi Goto, MD, PhD,\*

**Introduction:** The information regarding therapeutically relevant genomic alterations in small cell lung cancer (SCLC) is not well developed. We analyzed the SCLC genome using an integrative approach to stratify the targetable alterations.

**Methods:** We performed whole exon sequencing ( $n = 51$ ) and copy number analysis ( $n = 47$ ) on surgically resected tumors and matched normal tissue samples from treatment-naïve Japanese SCLC patients.

**Results:** The demographics of the 51 patients included in this study were as follows: median age, 67 years (range, 42–86 years); female, 9 (18%); history of smoking, 50 (98%); and pathological stage I/II/III/IV, 28/13/9/1, respectively. The average number of nonsynonymous mutations was 209 (range, 41–639; standard deviation, 130). We repeatedly confirmed the high prevalence of inactivating mutations in *TP53* and *RBI*, and the amplification of *MYC* family members. In addition, genetic alterations in the PI3K/AKT/mTOR pathway were detected in 36% of the tumors: *PIK3CA*, 6%; *PTEN*, 4%; *AKT2*, 9%; *AKT3*, 4%; *RICTOR*, 9%; and *mTOR*, 4%. Furthermore, the individual changes in this pathway were mutually exclusive. Importantly, the SCLC cells harboring active *PIK3CA* mutations were potentially targetable with currently available PI3K inhibitors.

**Conclusions:** The PI3K/AKT/mTOR pathway is distinguishable in SCLC genomic alterations. Therefore, a sequencing-based comprehensive analysis could stratify SCLC patients by potential therapeutic targets.

**Key Words:** Lung cancer, Small cell, Genome, Comprehensive, PI3K/AKT/mTOR.

(*J Thorac Oncol.* 2014;9: 1324–1331)

Small cell lung cancer (SCLC) comprises approximately 15% of all lung cancers,<sup>1</sup> and it is an exceptionally aggressive malignancy with a high proliferative index and an unusually strong predilection for early metastasis.<sup>2</sup> Despite extensive basic and clinical research over the past 30 years, little progress has been made<sup>2</sup> in treating this disease.

A better understanding of the genomic changes in SCLC is essential to identify new therapeutic targets. Genomic analyses have revealed genetically altered therapeutic targets in lung adenocarcinoma<sup>3–5</sup> and squamous cell lung carcinoma.<sup>6</sup> However, a systematic genomic analysis of SCLC is difficult because this cancer subtype is rarely treated surgically, resulting in the lack of suitable tumor specimens for comprehensive analysis.

Two reports regarding the comprehensive genomic analysis of SCLC with a relatively small number of samples have been published recently. These reports suggested that transcriptional deregulation (i.e., via *RBI*, *SOX2*, *MYC* family members and chromatin modifiers) might play a role in SCLC biology.<sup>7,8</sup> However, to date, attempts to develop targeted therapies toward these transcriptional deregulations have had limited success.

Activating alterations to oncogenes, such as receptor tyrosine kinases (RTKs) and PI3K/AKT/mTOR pathway proteins,<sup>9–13</sup> are regarded as successful therapeutic targets. We conducted a comprehensive genomic study in over 50 SCLC cases, and we found a higher penetrance of activating alterations of the PI3K/AKT/mTOR pathway that act in a mutually exclusive manner.

\*Division of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital East; †Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center, National Cancer Center; ‡Pathology Division, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East; §Division of Thoracic Surgery, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan; and ||Division of Genome Biology, National Cancer Center Research Institute, Chuo-ku, Tokyo, Japan.

This work was partly presented at the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, May 31–June 4, 2013, Chicago, IL. This study was performed as a research program of the Project for Development of Innovative Research on Cancer Therapeutics (P-Direct), Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan, and it was supported by JSPS KAKENHI Grant Number 24300346, 26870876 and National Cancer Center Research and Development Fund (23-A-8, 15).

Disclosures: The authors declare no conflicts of interest.

Address for correspondence: Katsuya Tsuchihara, MD, PhD, Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center, National Cancer Center, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa 277-8577, Japan. E-mail: ktsuchi@east.ncc.go.jp

Copyright © 2014 by the International Association for the Study of Lung Cancer

ISSN: 1556-0864/14/0909-1324