



肺がんの治療抵抗性メカニズムを解明

～肺がん治療抵抗性の解明と診断・治療法の発見に関する論文掲載について～

京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 講師 山田忠明、金沢大学がん進展制御研究所 教授 矢野聖二、長崎大学病院 助教 谷口寛和らの共同研究グループは、EGFR 遺伝子変異陽性肺がんの治療抵抗性の機構解明とその診断・治療法を発見し、本件に関する論文が、科学雑誌『Nature Communications』に2019年1月16日（水）付けで掲載されますのでお知らせします。

本研究は、本邦においてがんの死亡原因トップである肺がんを対象に、がん分子標的薬であるEGFR阻害薬の初期耐性や治療抵抗性に関与する原因としてAXLシグナルの活性化を見だし、その治療抵抗性に関わる新たなメカニズムを解明しました。本研究グループはこれまで、AXL阻害薬と分子標的薬の併用で肺がん細胞をほぼ死滅させ再発を著明に遅らせることにも成功しており、本研究成果も肺がんを根治させる治療につながることを期待されます。

【論文名】

AXL confers intrinsic resistance to osimertinib and advances the emergence of tolerant cells

[日本語：AXL はオシメルチニブの初期治療耐性を誘導し、治療抵抗性細胞の出現を助長する]

【掲載雑誌】

科学雑誌 Nature communications [2019年1月16日(水)英国時間10時オンライン掲載]
掲載先 URL : <https://www.nature.com/ncomms/>

【共同代表著者】

京都府立医科大学 大学院医学研究科呼吸器内科学 山田忠明
金沢大学 がん進展制御研究所腫瘍内科 矢野聖二

<研究に関すること>

京都府立医科大学大学院医学研究科
呼吸器内科学 講師 山田忠明
電話：075-251-5513
E-mail : tayamada@koto.kpu-m.ac.jp

<広報に関すること>

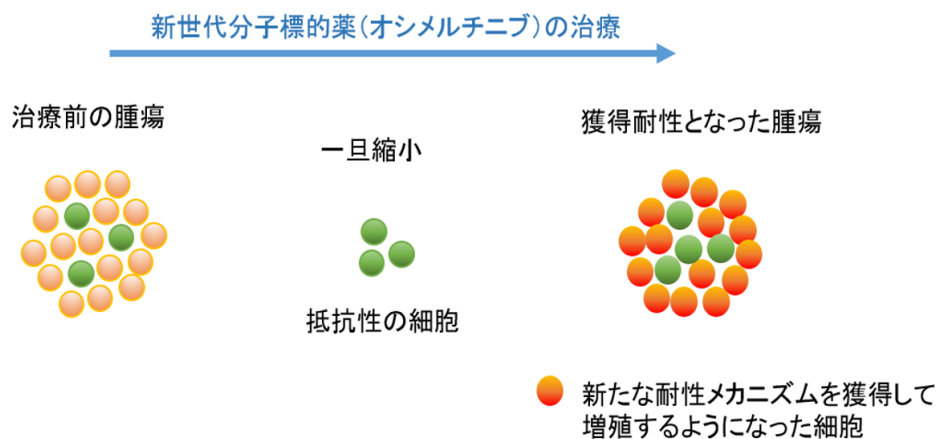
京都府立医科大学 広報センター
[事務局：研究支援課] 中尾
電話：075-251-5275
E-mail : kouhou@koto.kpu-m.ac.jp

【論文概要】

1 研究分野の背景や問題点

現在、我が国の肺がん患者の約 25%は EGFR と呼ばれる遺伝子に変異し異常に活性化しています。そのような患者さんに対する治療薬として、がん分子標的薬である EGFR 阻害薬が開発されました。今ではイレッサをはじめとして複数の EGFR 阻害薬が臨床で使用されています。この EGFR 阻害薬による治療は高い確率で奏効するものの、一部のがん細胞が死なずに生き残り、EGFR 阻害薬に耐性を獲得して再び大きくなるのが問題となっています。これまでに我々を含めた多くの研究グループが、EGFR 阻害薬に耐性化する原因を見つけ出し、その研究成果を基に耐性化したがん細胞にも効く新世代薬が作られてきました。しかし、新世代薬にも再び耐性が起こり、新薬開発と耐性化とのいたちごっこが続いています。さらに、最近の研究から、がん治療における「治療抵抗性細胞」の存在が明らかになり、がん研究の領域において注目を集めています（図 1）。この治療抵抗性細胞は治療開始時から薬の効果が低く、薬による細胞死を免れることが知られています。肺がん治療においても、その解明と診断・治療法の開発が大きな課題であると考えられます。

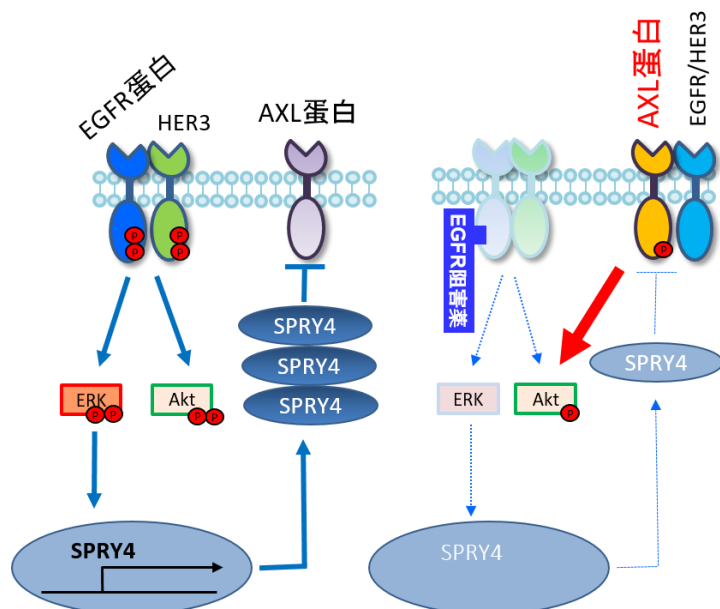
図 1. がん細胞の一部は「治療抵抗性細胞」として生き残る



2 研究内容・成果の要点

今回の研究では、新世代の EGFR 阻害薬であるオシメルチニブにさらされたがん細胞がなぜ生き残るのかを解明しました。すなわち、一部のがん細胞は EGFR 阻害薬オシメルチニブにさらされた時、普段は眠っている AXL という蛋白質が EGFR や HER3 という別の蛋白質と一緒にすることで活性化し、肺がん細胞が生き延びるための刺激を維持していることが明らかになりました。その経路には、SPRY-4 という蛋白質が関与しており、AXL の蛋白質発現や活性化を制御していることを見いだしました（図 2）。また、がん細胞株や肺がん患者から直接採取した腫瘍(patient derived xenograft)を移植したマウス動物実験モデルでは、AXL 蛋白質を抑える AXL 阻害薬を EGFR 阻害薬と併用すると、がん細胞をほぼ死滅させ再発を著明に遅らせることができることを発見しました。

図 2. AXL シグナル伝達による肺がん分子標的薬の治療抵抗性メカニズム



さらに本研究では、実際に肺がんの患者さんから得られたがん細胞の AXL 蛋白を調べてみました。その結果、培養細胞を用いた研究結果と同様に、AXL 蛋白質をたくさん作っている肺がんの患者さんはそうでない患者さんと比べて EGFR 阻害薬による治療成績が悪いことがわかりました。したがって、がん細胞が AXL という蛋白質をたくさん作っている患者さんには、最初から EGFR 阻害薬と AXL 阻害薬を一緒に使って治療を行うことが有用と考えられます。2 つの薬を併用することによりがん細胞を死滅させ、肺がんを根治あるいは再発までの期間を大幅に延ばせることが期待されます。

3 今後の展開と社会へのアピールポイント

今のところ AXL 阻害薬としていくつかの候補化合物があります。今後は、効果と副作用のバランスが最もよい AXL 阻害薬を選び出し、EGFR 遺伝子変異を有する肺がん患者さんのうち AXL 蛋白質が高発現している方を対象に、新世代 EGFR 阻害薬オシメルチニブと併用する臨床試験を行いたいと考えています。治療効果が乏しい肺がん患者さんの治療成績を向上させることができれば社会に大きく貢献できます。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 次世代がん医療創生研究事業、日本学術振興会科学研究費助成事業、日本肺癌学会、小林がん学術振興会、金沢大学がん進展制御研究所の研究助成によって行われました。

<参考>

▼ 論文情報

【共同著者】

長崎大学病院呼吸器内科 谷口 寛和
金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科 王 融
京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学 谷村 恵子
金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科 足立 雄太
金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科 西山 明宏
金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科 谷本 梓、松本 勲
金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科 竹内 伸司
Brazilian National Cancer Institute Luiz H. Araujo
Brazilian National Cancer Institute Mariana Boroni
京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学 吉村 彰紘
京都第一赤十字病院呼吸器内科 塩津 伸介
金沢大学呼吸器外科 松本 勲
新潟大学呼吸器・感染症内科 渡部 聡
新潟大学呼吸器・感染症内科 菊池 利明
新潟県立がんセンター新潟病院内科 三浦 理
新潟県立がんセンター新潟病院内科 田中 洋史
長崎原爆病院呼吸器内科 北崎 健
長崎大学病院呼吸器内科 山口 博之
長崎大学病院呼吸器内科 迎 寛
京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学 内野 順治
徳島大学病院病理部 上原 久典
京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学 高山 浩一

▼ 研究情報

【研究課題名】

EGFR 遺伝子変異陽性肺がんにおけるオシメルチニブ治療抵抗性の機構解明とその診断・克服法の開発

【共同代表研究者】

京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学 山田 忠明
金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科 矢野 聖二

【共同研究者】

長崎大学病院呼吸器内科 谷口 寛和
京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学 内野 順治
京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学 高山 浩一

【獲得資金等】

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）次世代がん医療創生研究事業，日本学術振興会科学研究費助成事業，小林がん学術振興会研究助成，金沢大学がん進展制御研究所共同研究費，日本肺癌学会研究助成