

[PRESS RELEASE]

2020年9月30日



京都府立大学法人
京都府立医科大学
KYOTO PREFECTURAL UNIVERSITY OF MEDICINE

肺がん細胞が分子標的薬に抵抗する新規メカニズムを解明

～IGF-1R活性化に起因したEGFR阻害薬の初期抵抗性に関する論文掲載について～

本研究成果のポイント

- 日本人の肺がん患者全体の約25%を占めるEGFR遺伝子に異常のある肺がんは、がん細胞の一部が「治療抵抗性細胞」となり早期に治療が効かなくなる初期抵抗性が問題となっています。
- 本研究では、EGFR阻害薬にさらされた肺がん細胞がインスリン様増殖因子1受容体(IGF-1R)のタンパク質量を増やすことにより、抵抗し生き延びることを明らかにしました。
- 治療当初からIGF-1R分子を短期間抑えることでEGFR阻害薬の治療効果が増強し、根治あるいは再発までの期間を劇的に伸ばす新たな治療法として期待されます。

京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 病院准教授 山田忠明、金沢大学がん進展制御研究所／ナノ生命科学研究所 教授 矢野聖二らの研究グループは、日本人の肺がんの約20%を占めるEGFR変異肺がんにおいて、分子標的薬にさらされた腫瘍細胞の一部が抵抗して生き残るメカニズムを解明し、本件に関する論文が、科学雑誌『Nature Communications』に2020年9月14日(月)付けで掲載されましたのでお知らせします。

本研究は、分子標的薬にさらされた肺がん細胞がインスリン様増殖因子1受容体(IGF-1R)のタンパク質量を増やすことにより、抵抗し生き延びることを初めて解明しました。本研究成果をもとに、将来、肺がんを根治させる治療につながるものと期待されます。

【論文基礎情報】

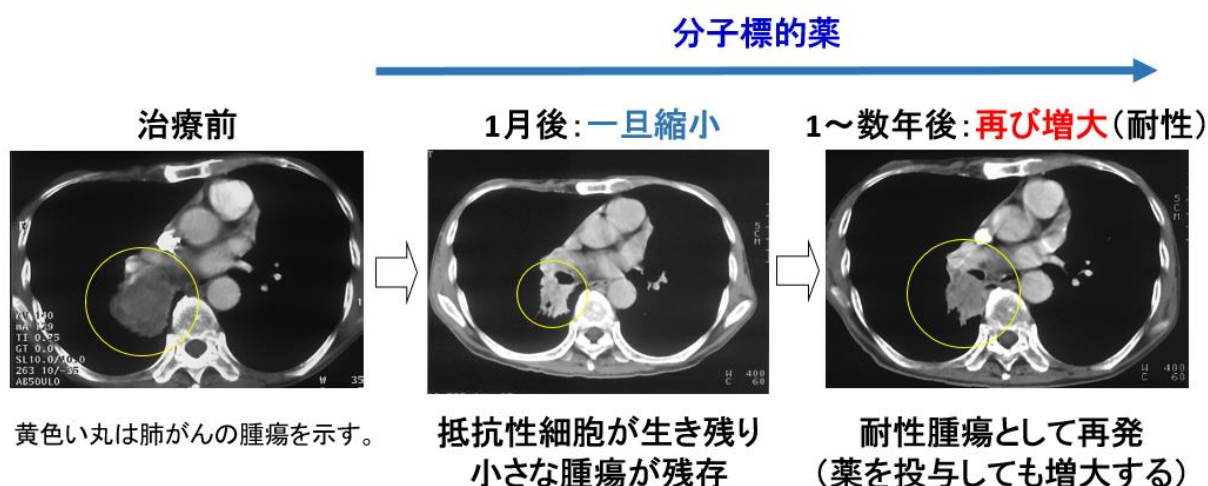
掲載誌情報	雑誌名 Nature Communications 発表媒体 <input checked="" type="checkbox"/> オンライン速報版 <input type="checkbox"/> ペーパー発行 <input type="checkbox"/> その他 雑誌の発行元国 英国 オンライン閲覧 可 (URL) https://www.nature.com/articles/s41467-020-18442-4 掲載日 2020年9月14日(月)
論文情報	論文タイトル (英・日) Transient IGF-1R inhibition combined with osimertinib eradicates AXL-low expressing EGFR mutated lung cancer オシメルチニブと一過性のIGF-1R阻害の併用はAXL低発現のEGFR変異肺がんを根絶する 共同代表著者 所属・氏名 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／ナノ生命科学研究所 矢野聖二
研究情報	《研究課題名》 Transient IGF-1R inhibition combined with osimertinib eradicates AXL-low expressing EGFR mutated lung cancer 《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／ナノ生命科学研究所 矢野聖二 《共同研究者》 金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科 Wang Rong 金沢大学がん進展制御研究所／新学術創成研究機構 鈴木 健之 Nanfang Hospital of Southern Medical University Wang Wei 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 《資金的関与（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，金沢大学がん進展制御研究所共同研究費

【研究分野の背景】

肺がんは、年間約 8 万人が死亡するわが国のがん死亡原因第一位のがんです。日本人の肺がんの約 25%は、上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) という遺伝子の変異が原因の肺がん (EGFR 変異肺がん) で、その頻度は欧米人 (10%以下) よりも高いのが特徴です。EGFR 変異肺がんは変異した EGFR からの生存シグナルで増殖しており、変異 EGFR の機能を抑えるオシメルチニブという分子標的薬が有効です。オシメルチニブは、約 8 割の EGFR 変異肺がんに劇的に効いて腫瘍を一旦小さくしますが、一部のがん細胞が抵抗性細胞として生き残り、1 年から数年後に耐性のがんとして再発することが問題になっています (図 1)。

図 1. 分子標的薬は一旦効くが、腫瘍の一部が残存し再発の原因になる。



本研究グループは、これまでに、EGFR 変異肺がんのうち AXL (アクセル) というタンパク質を多く発現したがん細胞はオシメルチニブが効きにくく、その原因は AXL が生存シグ

ナルを補うことで抵抗性細胞を生み出し、耐性の温床になることを報告していました (Nature Communications, 2019) (図 2)。

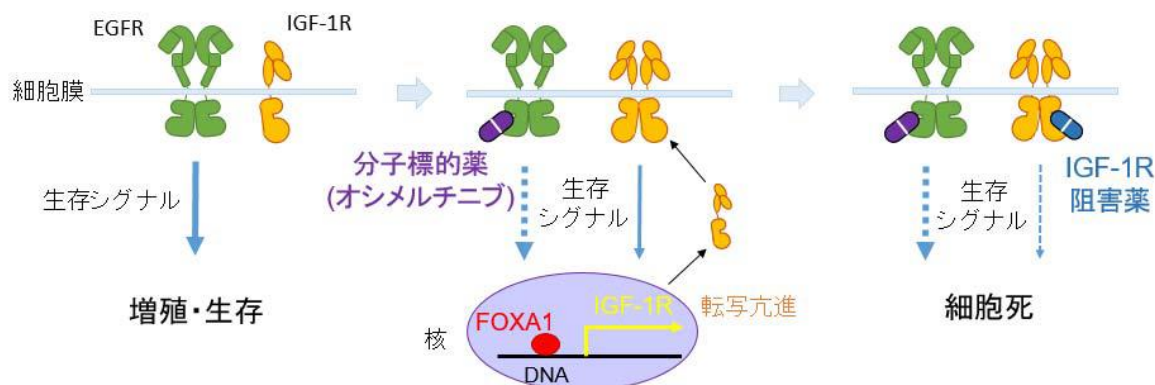
図 2. AXL 発現によりオシメルチニブ抵抗性メカニズムは異なる

	AXL発現	分子標的薬 (オシメルチニブ)	抵抗性のメカニズム
EGFR変異肺癌	高いがん (20~30%)	効きにくい傾向	AXLによる生存シグナル (Nat Commun 2019に発表)
	低いがん	効きやすいが 数年以内に再発	IGF-1Rによる生存シグナル (Nat Commun 2020に発表)

【研究内容・成果の要点】

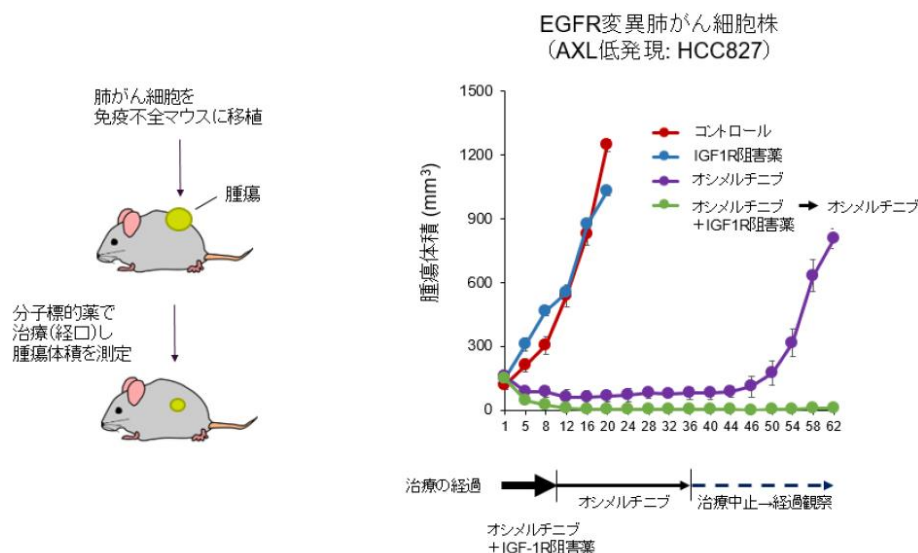
本研究では、AXL 低発現の EGFR 変異肺癌について解析し、分子標的薬オシメルチニブにさらされた腫瘍細胞の一部が抵抗し生き残るメカニズムを解明しました (図 3)。

図 3. AXL 低発現がん細胞では FOXA1 が IGF-1R タンパク質量を増やし、オシメルチニブに抵抗性となる。



AXL 低発現の EGFR 変異肺癌細胞は、1) オシメルチニブが効きやすいものの、やはり一部のがん細胞が抵抗性細胞として生き残り、最終的には耐性がんとして再発してしまいました。そのメカニズムは、2) インスリン様増殖因子 1 受容体 (insulin-like growth factor-1 receptor: IGF-1R) のタンパク質量を増やし、増えた IGF-1R が生存シグナルを補うことで、がん細胞の一部が抵抗性細胞として生き延びるといふものです。さらに、3) 抵抗性細胞ではオシメルチニブ処理に応答して、転写因子である FOXA1 が IGF-1R の転写を亢進して IGF-1R のタンパク質量を増やすことを発見しました。4) 動物モデルでは、オシメルチニブに短期間 (動物モデルでは 40 日間治療のうちの 10 日間) IGF-1R 阻害薬を併用することで腫瘍を消失させ、治療を止めても再発をほぼ完全に防げることを明らかにしました (図 4)。

図 4. オシメルチニブと IGF-1R 阻害薬の短期併用で肺がん細胞を根治する。



IGF-1R はこれまでもがん治療の標的と考えられてきましたが、インスリン受容体と非常に形が似ているため、薬で長期間 IGF-1R を阻害しようとするとうすリン受容体まで阻害してしまい、生体の糖代謝に重要なインスリンの働きを狂わせるため、大きな副作用が出るのが問題でした。本研究では、分子標的薬に IGF-1R 阻害薬を短期併用することで、大きな副作用なく腫瘍をほぼ根治できることを見いだしました。また、抵抗性細胞が生き残るには FOXA1 という転写因子が働いて IGF-1R のタンパク質量が増える必要があることを明らかにしました。従って、FOXA1 の働きを阻害する薬を開発できればインスリン受容体には作用せず、IGF-1R のみを阻害し分子標的薬の効果を増強できる可能性があります。

【今後の展開と社会へのアピールポイント】

本研究成果により、AXL 低発現の EGFR 変異肺がん患者に、治療当初から短期併用 IGF-1R 阻害薬を分子標的薬に併用することで、腫瘍を消いきり、根治あるいは再発までの期間を劇的に伸ばすことが期待されます。また、FOXA1 の機能を抑制する薬剤はインスリン受容体には影響せず IGF-1R のみを抑制できる可能性があり、今後 FOXA1 阻害薬の開発を目指します。

<p><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 病院准教授 山田忠明 電話：075-251-5513 E-mail：tayamada@koto.kpu-m.ac.jp</p>	<p><広報に関すること> 広報センター [事務局：企画・研究支援課] 土屋 電話：075-251-5804 E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp</p>
---	--