

ALK 融合遺伝子肺がんの新たな治療抵抗性メカニズムを解明

～JNK シグナル活性化に起因した ALK 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

- わが国の肺がん患者全体の約 4%を占める ALK 融合遺伝子に異常のある肺がんでは、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、細胞死を制御する JNK と呼ばれる細胞内蛋白が「初期抵抗性」に強く関係することを明らかにしました。
- 「初期抵抗性」の獲得に関係する JNK シグナルを抑える薬剤を併用することで、治療効果が改善し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 准教授 山田忠明、教授 高山浩一ら研究グループは、日本人の肺がんの約 4%を占める ALK 融合遺伝子を有する肺がんにおいて、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『Cancer letters』に 2021 年 9 月 18 日（土）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 ALK 融合遺伝子を有する肺がん細胞が JNK シグナルを活性化することにより、治療抵抗性細胞となり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 Cancer Letters 発表媒体 ■オンライン速報版 オンライン閲覧 可（全文閲覧にはログインが必要） https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34534615/ 掲載日 2021. 9. 18
論文情報	論文タイトル（英・日） Inhibition of c-Jun N-terminal kinase signaling increased apoptosis and prevented the emergence of ALK-TKI-tolerant cells in ALK-rearranged non-small cell lung cancer JNK 制御は ALK 融合遺伝子肺がんのアポトーシスを増強し、治療抵抗性細胞の出現を抑制する

	<p>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</p> <p>共同著者 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 京都府立医科大学大学院医学研究科 創薬医学 堀中真野 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 片山勇輝 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 森本健司 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 中野貴之 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 徳田深作 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 森本吉恵 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 岩破将博 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 金子美子 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 産業医科大学医学部第二外科 米田和恵 金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科 矢野聖二 京都府立医科大学創薬センター 酒井敏行 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</p>
研究情報	<p>研究課題名 JNK 制御による ALK 融合遺伝子肺がんの治療抵抗性克服と新規治療法開発</p> <p>代表研究者 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</p> <p>共同研究者 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 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 谷村恵子</p> <p>資金的関与（獲得資金等） 日本学術振興会科学研究費助成事業，公益財団法人武田科学振興財団研究助成，金沢大学がん進展制御研究所共同研究費，武田薬品工業株式会社共同研究費</p>

【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 4%は ALK 融合遺伝子が発現し、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 ALK 阻害薬が開発されました。今ではアレセンサ、アルンブリグをはじめとして複数の ALK 阻害薬が臨床で使用されています。この ALK 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、ALK 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複数の研究グループが、ALK 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治療薬が作られてきました。しかし、新治療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。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。

2 研究内容・成果の要点

今回の研究では、ALK 阻害薬であるアレセンサやアルンブリグにさらされたがん細胞が生き残り、初期抵抗性を獲得する原因として、がん細胞が JNK (c-Jun N 末端キナーゼ) という蛋白質を活性化させていることを明らかにしました。

ALK 融合遺伝子を有する肺がん細胞は、ALK 阻害薬による治療により、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、JNK 蛋白質の活性が増加することにより、Bcl-xL とよばれる蛋白質が増え、がん細胞の一部が抵抗性細胞として生き延びるといったものです。Bcl-xL は、がんの細胞死 (アポトーシス) の抑制に深く関与することが知られています。

さらに、肺がん細胞株を用いた実験では、ALK 阻害薬に JNK 阻害薬を併用することが最も効果的に肺がん細胞の増殖を止めることがわかりました (図 1)。動物モデルでは、ALK 阻害薬に JNK 阻害薬を併用することで腫瘍を消失させ、2 週間でその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 2)。

以上の研究結果から、2つの薬を最初から併用することで、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。

図 1. 肺がん細胞を用いた ALK 阻害薬と JNK 阻害薬の併用効果

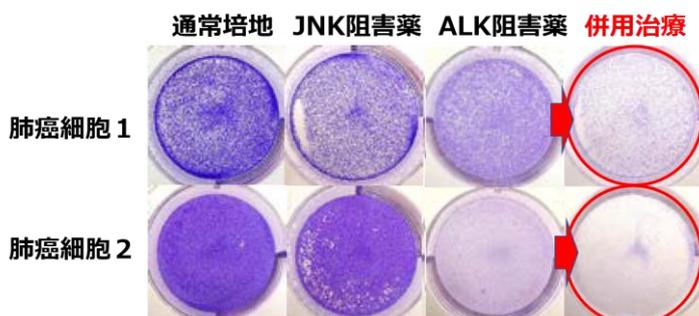
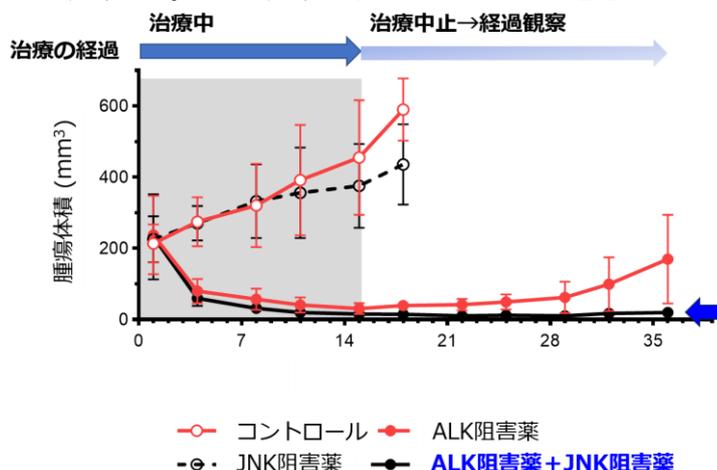


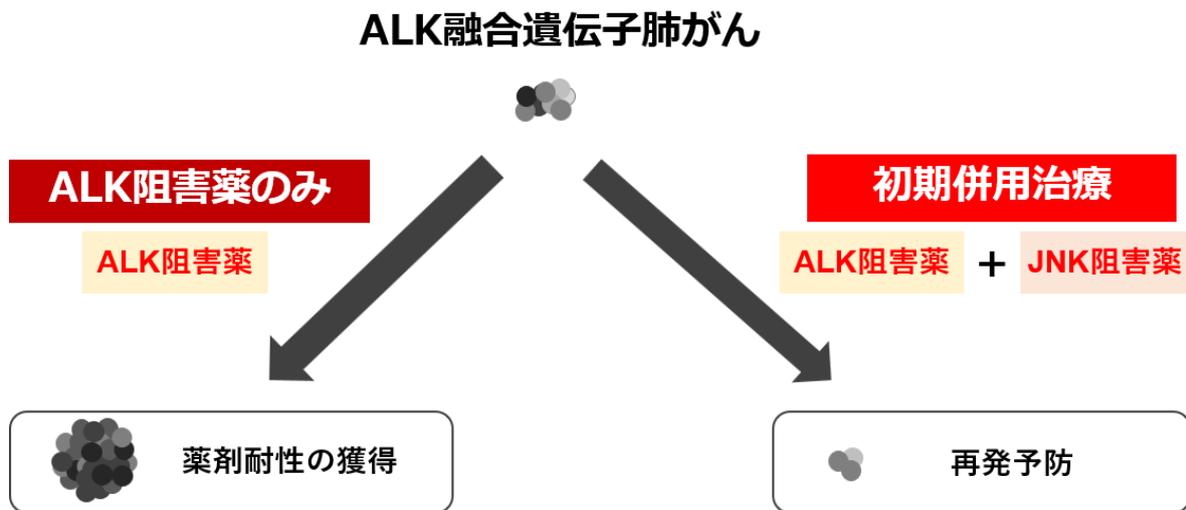
図 2. ALK 阻害薬と JNK 阻害薬の併用で肺がん細胞を根治する



3 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、ALK 融合遺伝子を有する肺がん患者に、治療当初から JNK 阻害薬を ALK 阻害薬に併用することで、がん細胞死を誘導し、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（図 3）。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。

図 3. ALK 融合遺伝子肺がんの治療選択による臨床経過



<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 准教授 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>

事務局 企画広報課 土屋
電話：075-251-5804
E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp