

肺がんの新たな治療抵抗性メカニズムを発見

～ALK 融合遺伝子肺がんにおける HER3 シグナル活性化に起因した ALK 阻害薬の初期抵抗性と
その克服治療法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」として、治療の効果を低下させる「初期抵抗性」が問題となっています。
- 本研究では間葉系の性質をもつ肺がん※1は ALK 阻害薬への「初期抵抗性」が見られること、HER3 シグナルの活性化がこの「初期抵抗性」を引き起こすことを明らかにしました。
- HER3 シグナルを抑える薬剤を併用することで、ALK 阻害薬の治療効果を改善させる新たな治療法になることが期待されます。

京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 研修員 谷村恵子、准教授 山田忠明、教授 高山浩一、腎臓内科学 学内講師 草場哲郎、創薬医学 特任教授 酒井敏行、公益財団法人がん研究会がん化学療法センター 基礎研究部 部長 片山量平ら研究グループは、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新たなメカニズムを解明し、本件に関する論文が、科学雑誌『npj Precision Oncology』に 現地時間 2022 年 1 月 18 日付けで掲載されましたのでお知らせします。

本研究では、ALK 融合遺伝子を有する肺がんの中でも間葉系の性質を持つがんにおいて、ALK 阻害薬による治療によって HER3 シグナルが活性化し、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、肺がんの治療成績がさらに向上することが期待されます

【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 npj Precision Oncology 発表媒体 ■オンライン速報版 雑誌の発行元国 英国 オンライン閲覧 可 (URL はオンライン掲載後確定) 掲載日 2022 年 1 月 18 日 10 時 (日本時間: 2022 年 1 月 18 日 19 時)
論文情報	論文タイトル (英・日) HER3 activation contributes toward the emergence of ALK inhibitor-tolerant cells in ALK-rearranged lung cancer with mesenchymal features 間葉系の ALK 融合遺伝子陽性肺がんは HER3 シグナル活性化による ALK 阻害薬の初期抵抗性を示す

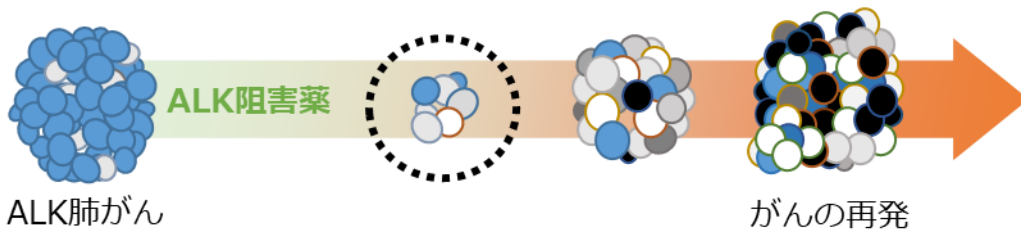
	<p>代表著者 京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学 山田忠明</p> <p>共同著者 京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学 谷村恵子 公益財団法人がん研究会がん化学療法センター 基礎研究部 岡田康太郎 京都府立医科大学大学院医学研究科腎臓内科学 仲井邦浩 京都府立医科大学大学院医学研究科創薬医学 堀中真野 京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学 片山勇輝 京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学 森本健司 京都第二赤十字病院呼吸器内科 小倉由莉 京都第二赤十字病院呼吸器内科 竹田隆之 京都第一赤十字病院呼吸器内科 塩津伸介 新潟大学医歯学総合病院呼吸器・感染症内科 市川紘将 新潟大学医歯学総合病院呼吸器・感染症内科 渡部聡 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 長崎大学病院第二内科 呼吸器内科・感染症内科 谷口寛和 産業医科大学医学部第二外科 米田和恵 京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科学 的場聖明 京都府立医科大学創薬センター 酒井敏行 徳島大学病院病理部 上原久典 金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科 矢野聖二 京都府立医科大学大学院医学研究科腎臓内科学 草場哲郎 公益財団法人がん研究会がん化学療法センター 基礎研究部 片山量平 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 間葉系の ALK 融合遺伝子陽性肺がんは HER3 シグナル活性化による ALK 阻害薬の初期抵抗性を示す</p> <p>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</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 京都府立医科大学大学院医学研究科腎臓内科学 草場哲郎 京都府立医科大学創薬センター 酒井敏行 公益財団法人がん研究会がん化学療法センター 片山量平</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，国立研究開発法人日本医療研究開発機構，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

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 阻害薬は高い確率でがんを縮小させることが出来ますが、生き残ったがん細胞が ALK 阻害薬に耐性を獲得して再発してしまうこと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、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るため、がんを完治させることは難しいと考えられています(図1)。

図1 がん細胞の一部がALK阻害薬治療で生き残り、がんが再発する

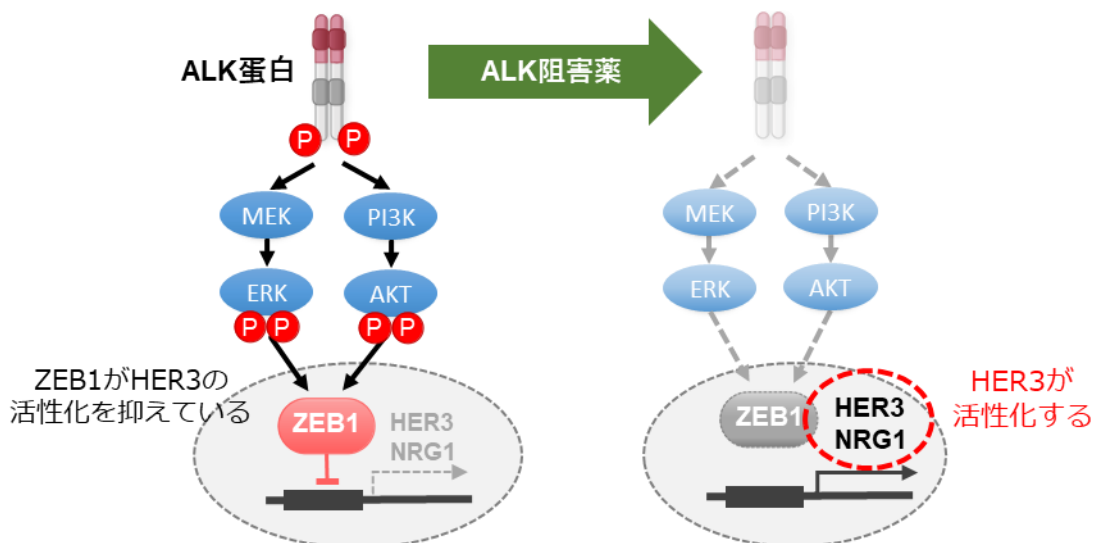


2 研究内容・成果の要点

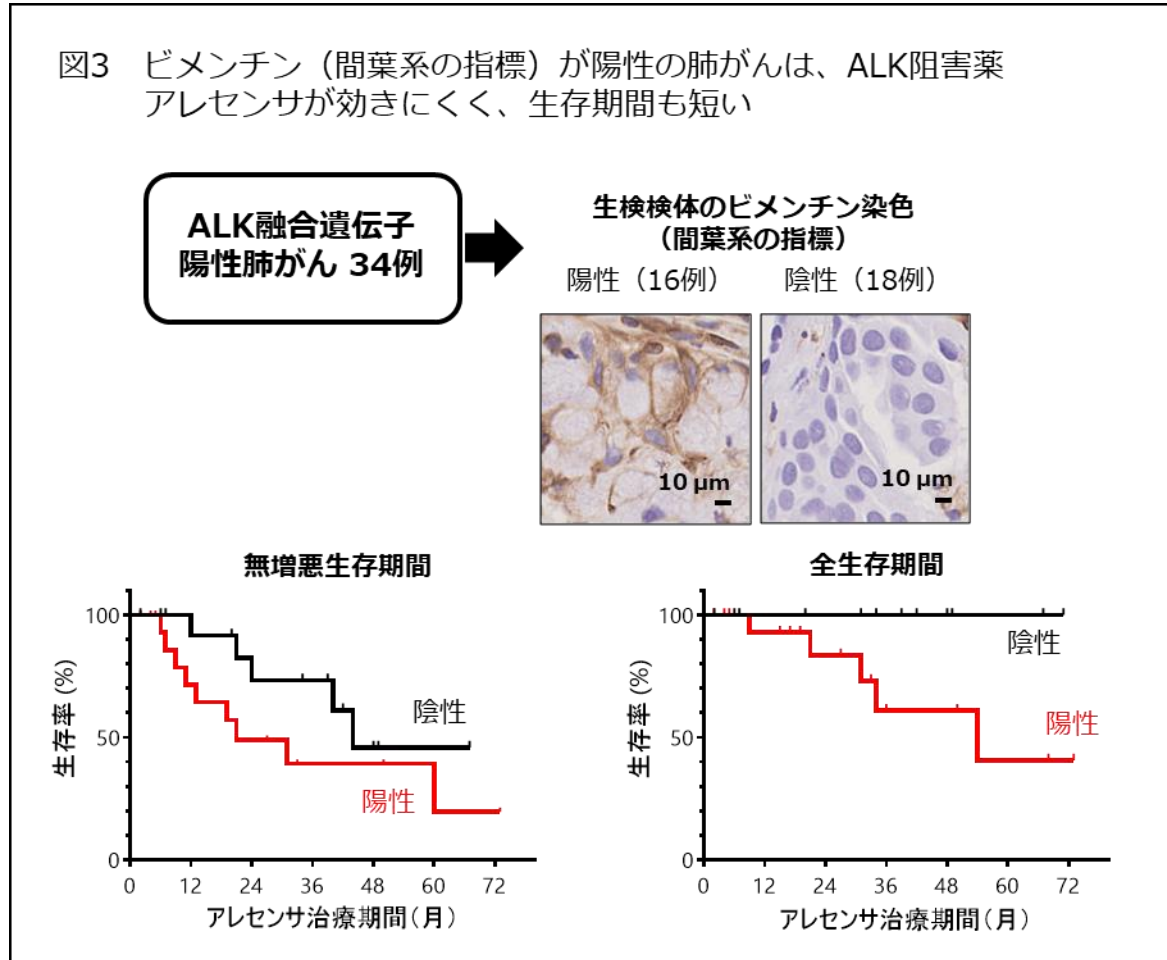
今回の研究では、ALK 阻害薬であるアレセンサやアルンプリグにさらされたがん細胞が「初期抵抗性」を獲得して生き残ることに着目し、初期抵抗性獲得のメカニズムとして HER3 シグナルが活性化することで細胞が生き残ることを明らかにしました。

加えて、がん細胞が HER3 の活性化に関与する因子として、遺伝子の転写の制御に関わる ZEB1 蛋白が鍵になることを明らかにしました。

図2 ALKシグナルが阻害されるとZEB1によるHER3の抑制が解除され、HER3シグナルが活性化することで、がん細胞が生き残る

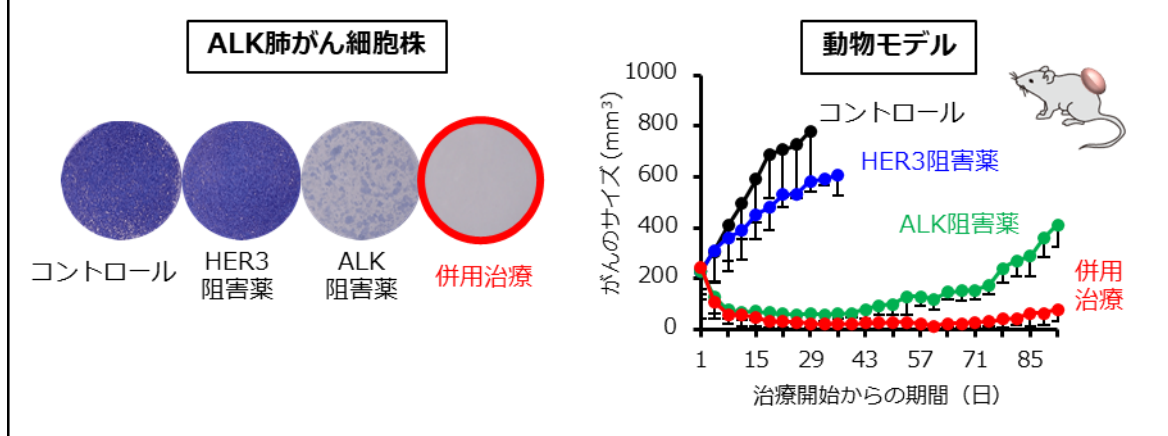


この ZEB1 分子は、細胞の性質を「間葉系」の状態に導く蛋白の一つであり、分子標的治療薬の効果が得られにくいことが知られています。本研究では、ALK 融合遺伝子陽性肺がん患者さんの生検検体や臨床データを使った解析を行い、間葉系の性質をもつ肺がん患者さんでは ALK 阻害薬であるアレセンサの治療効果が乏しく、生存期間も短い傾向がみられることを確認しました (図 3)。



間葉系以外の肺がんでは ALK 阻害薬だけでもがん細胞の増殖を押さえ込める可能性が高いですが、間葉系の場合はがん細胞が生き残り、早期に再発してしまいます。このような間葉系のがんに対して、HER3 を阻害する薬を ALK 阻害薬と初期から併用することで、肺がん細胞の増殖を抑え、再発までの期間を大幅に伸ばすことが、ALK 肺がん細胞を用いた動物モデルの実験でも示されました (図 4)。

図4 ALK阻害薬単独ではがんが生き残り再発するが、
HER3阻害薬との併用治療でがん細胞の増殖を強力に抑制できる



以上の研究結果から、間葉系の性質を持つ ALK 融合遺伝子陽性肺がんでは、ALK 阻害薬に対して一部の細胞が生き残ってしまいますが、ALK 阻害薬と HER3 阻害薬を最初から併用することで、がん細胞をほぼ死滅させ、肺がんの再発までの期間を大幅に延ばせることがわかりました。

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さんの中で ALK 阻害薬が効きにくい方を、がん細胞が間葉系の性質を持っているかで判断できること、さらに ALK 阻害薬と HER3 阻害薬との併用治療が「がんの初期抵抗性」を克服し、再発までの期間を大幅に伸ばせる有効な治療法であることが明らかになりました。この治療法が実際の患者さんの治療へと発展すれば、肺がん患者さんの治療成績を向上させることが期待されます。

※1 間葉系の性質を持つ肺がん細胞

近年、上皮細胞であるがん細胞の一部では、細胞極性や周囲細胞との細胞接着機能を失い、遊走、浸潤能を得ることで間葉系細胞のような形態と性質に変化することが解明され、この現象は「上皮間葉転換（じょうひかんようてんかん）」と呼ばれています。今回の検討では、ALK 融合遺伝子を有する肺がん患者さんの約半数で、間葉系の指標のひとつであるビメンチン発現が見られました。

<p><研究に関すること> 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</p>	<p><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</p>
--	---