



ALK 遺伝子異常肺がんの薬剤抵抗性を解除する 新規治療法を開発

～新規 ALK 阻害薬に対する抵抗性機構としての EGFR シグナル活性化の重要性を
明らかにした論文掲載について～

本研究成果のポイント

- 我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は、ALK 阻害薬が高い治療効果を示す一方で、「初期治療抵抗性」により一部の細胞が生き残り、その後耐性化・再発してしまいます。
- 本研究では新規 ALK 阻害薬ロルラチニブ治療に対する初期抵抗性メカニズムとして EGFR(上皮成長因子受容体)シグナルが活性化することで、がん細胞が生存し続けることを明らかにしました。
- 新規 ALK 阻害薬ロルラチニブに EGFR の活性化を抑える EGFR 阻害薬エルロチニブを併用することで治療抵抗性を克服し、高い治療効果が得られることを明らかにしました。
- これらの併用治療は EGFR タンパク発現が増加している肺がんで効果が高いため、今後の個別化医療の推進が期待されます。

京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 大学院生 片山勇輝、同 准教授 山田忠明、同 教授 高山浩一、京都府立医科大学 創薬センター 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 片山量平らの研究グループは、日本人の肺がんの約 4%を占める ALK 融合遺伝子に異常のある肺がんにおける新規 ALK 阻害薬ロルラチニブに対する初期治療抵抗性因子を解明し、本件に関する論文が科学雑誌『npj Precision Oncology』に 2023 年 1 月 26 日 (木) 付けで掲載されましたのでお知らせします。

本研究は、上皮成長因子受容体 (EGFR) を高発現した ALK 融合遺伝子陽性肺がん細胞では、ALK 阻害薬ロルラチニブ治療の初期抵抗性に EGFR シグナル活性化が重要な役割を担うことを初めて明らかにしました。本研究成果をもとに、ALK 遺伝子異常を有する肺がんの個別化医療が推進され、治療成績の向上に貢献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 オンライン閲覧 可 (全文閲覧にはログインが必要) https://www.nature.com/articles/s41698-023-00350-7 掲載日 2023 年 1 月 26 日 (木)
論文情報	論文タイトル (英・日)

	<p>Adaptive Resistance to Lorlatinib via EGFR Signaling in ALK-rearranged Lung Cancer ALK 融合遺伝子陽性肺がんは EGFR シグナル活性化を介し、ALK 阻害薬ロルラチニブの治療抵抗性を示す</p> <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 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 谷村恵子 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 森本健司 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 平井聡一 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 松井遥平 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 中邨亮太 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 石田真樹 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 河内勇人 産業医科大学医学部第二外科 米田和恵 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 細谷和貴 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 辻 貴宏 京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 小笹裕晃 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 永学 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 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 基礎研究部 内海太裕 京都第一赤十字病院呼吸器内科 塩津伸介 京都第二赤十字病院呼吸器内科 竹田隆之 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>
<p>研究情報</p>	<p>研究課題名 ALK 融合遺伝子陽性肺がんは EGFR シグナルの活性化を介し、ALK 阻害薬ロルラチニブの治療抵抗性を示す</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 片山勇輝 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 基礎研究部 片山量平</p>

資金的関与（獲得資金等）

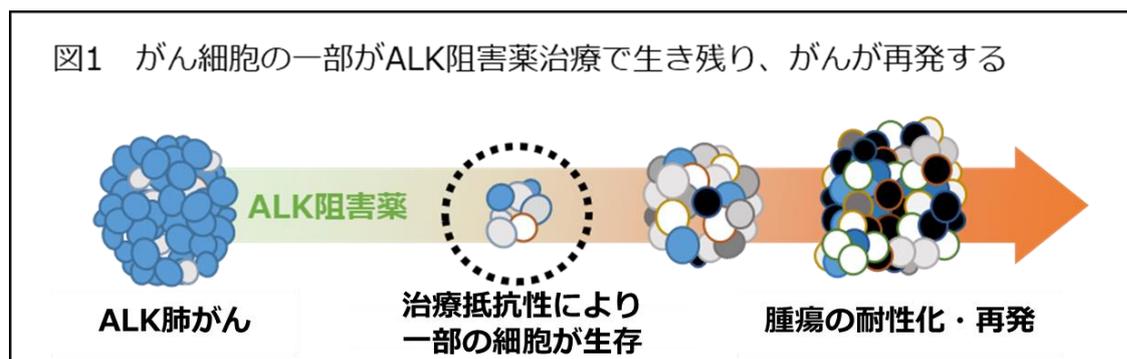
日本学術振興会科学研究費助成事業、公益財団法人武田科学振興財団研究助成、公益財団法人 高松宮妃癌研究基金、ファイザー株式会社共同研究費

【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%では ALK 融合タンパクが作られ、細胞の異常な増殖を引き起こし、がんが発生しています。この ALK タンパクを標的とした「がん分子標的薬」の ALK 阻害薬は ALK 融合タンパクに結合し、細胞の増殖を抑えます。本研究で使用している新規 ALK 阻害薬のロールラチニブは、第Ⅲ相臨床試験において未治療の ALK 融合遺伝子陽性肺がんに対して良好な治療成績を示し、我が国において臨床で使用されています。しかし、これらの ALK 阻害薬でしばらく治療していると効果が弱まります(耐性化)。我々を含めた複数の研究グループでは、ALK 阻害薬の耐性化に関わる原因因子を見つけ出し、新しい治療法を検討してきました。しかし、薬に耐性化したがんが再発した時点では、様々な耐性の原因が影響するため、耐性化の克服は極めて困難であることがわかっています。このような現状を打破するため、今回の研究では、ALK 阻害薬による治療の開始後にわずかに生き残る細胞の「初期治療抵抗性」を明らかにすることを目的に研究を行いました(図1)。

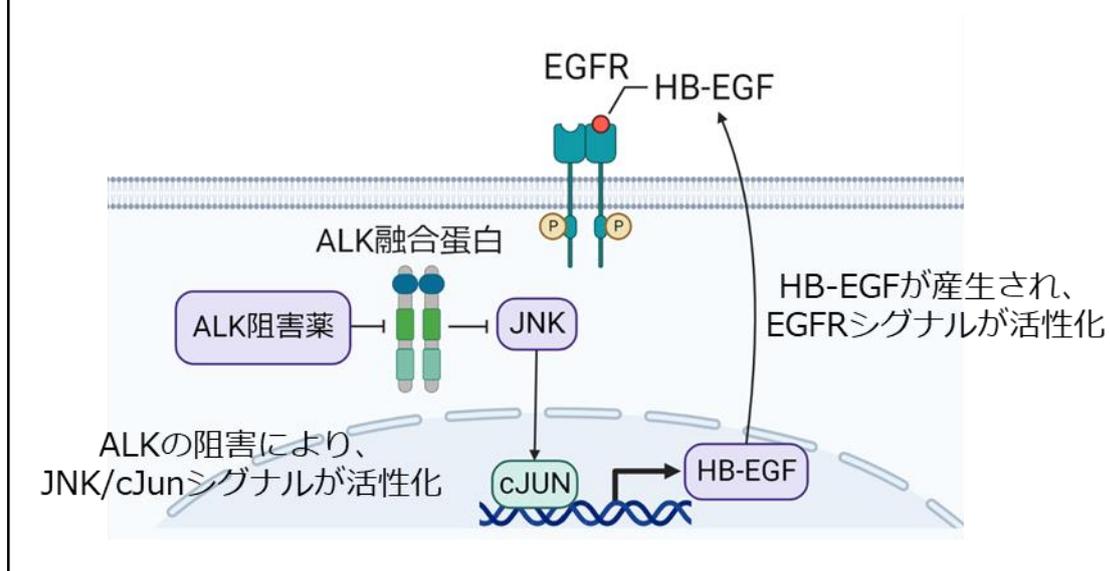
図1 がん細胞の一部がALK阻害薬治療で生き残り、がんが再発する



2 研究内容・成果の要点

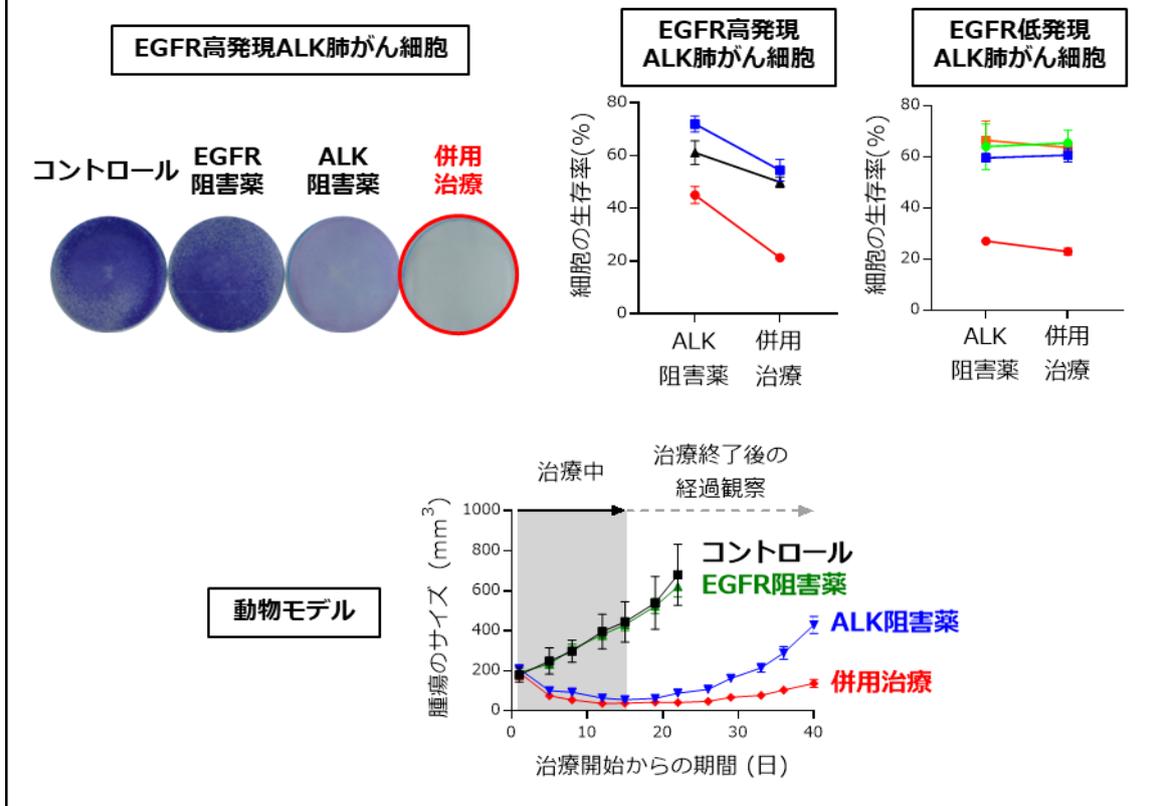
ALK 融合遺伝子陽性肺がん細胞に新規 ALK 阻害薬ロールラチニブを投与しても、一部のがん細胞が「初期治療抵抗性」により生き残ります。今回の研究では、抵抗性のメカニズムとして EGFR シグナルの活性化が関与することを明らかにしました。加えて、ロールラチニブにさらされたがん細胞では、EGFR と結合し活性化させる物質である HB-EGF が増加し、EGFR シグナルを活性化させることを明らかにしました。さらに、HB-EGF を介した EGFR の活性化には、これらの遺伝子の転写に関わる JNK/c-Jun シグナルの活性化が重要な役割を果たすことがわかりました(図2)。

図2 ALKシグナルが阻害されると、JNK/c-Junシグナルが活性化し、EGFRシグナルの活性化を誘導することで、がん細胞が生き残る



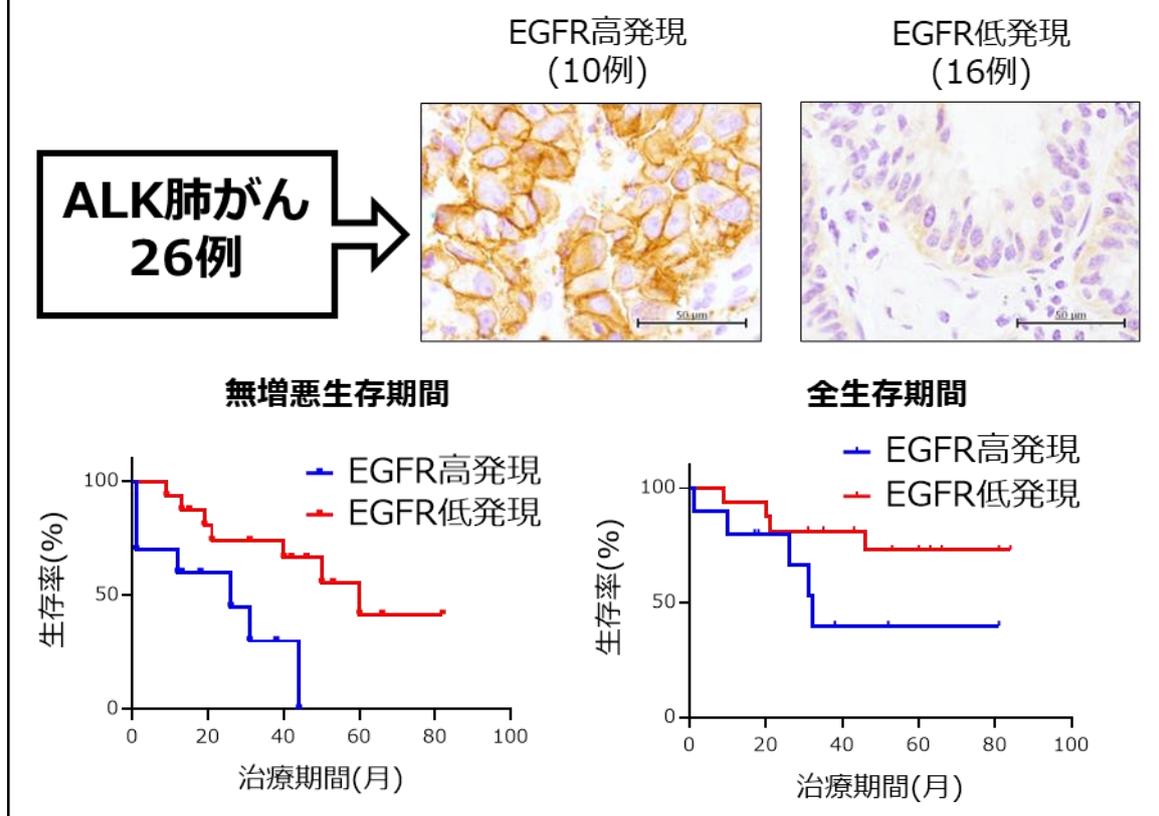
ALK 融合遺伝子陽性肺がんの ALK 阻害薬ロルラチニブの初期治療抵抗性を克服するため、EGFR 阻害薬エルロチニブを初期から併用する実験を行ったところ、がん細胞の増殖や生存をより強く抑制することがわかりました。さらに、EGFR タンパクを高発現する ALK 肺がん細胞では EGFR 阻害薬の併用治療が強く細胞増殖を抑制する一方で、EGFR タンパクを発現しない ALK 肺がん細胞では EGFR 阻害薬の併用治療効果は高くないことがわかりました。加えて、ALK 肺がん細胞を用いた動物モデルの実験においても、ALK 阻害薬と EGFR 阻害薬の併用治療は強い抗腫瘍効果を示し、腫瘍の増大を有意に抑制しました (図 3)。

図3 ALK阻害薬単独では治療抵抗性によりがん細胞は生存するが、EGFR阻害薬の併用により、がん細胞の増殖を強く抑制する。



本研究では、ALK 融合遺伝子陽性肺がん患者さんの腫瘍組織や臨床データを使った解析を行い、EGFR タンパクが高発現していた肺がん患者さんでは ALK 阻害薬の治療効果が乏しく、生存期間も短い傾向であることを確認しました (図 4)。

図4 EGFRが高発現しているALK肺がんでは、ALK阻害薬が効きにくく、生存期間も短い。



以上の研究結果から、EGFR タンパクが高発現している ALK 融合遺伝子陽性肺がんでは、ALK 阻害薬に対して初期治療抵抗性メカニズムとして EGFR が活性化することで一部の細胞が生き残りますが、治療初期から ALK 阻害薬と EGFR 阻害薬を併用することで、これらの抵抗性を克服し、がん細胞の増殖を強く抑制することを明らかにしました。

3 今後の展開と社会へのアピールポイント

本研究の成果は、難治性腫瘍の代表である肺がんのうち、ALK 融合遺伝子を有する肺がん患者さんの中で、EGFR タンパクの発現の強さで ALK 阻害薬が効きにくい ALK 肺がんを判断できることを示しました。さらに、EGFR タンパクが高発現し ALK 阻害薬が効きにくい ALK 肺がんでは、新規 ALK 阻害薬ロルラチニブと EGFR 阻害薬の併用治療が、がんの「初期治療抵抗性」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、患者さんの治療成績を向上させると同時に、「肺がんの個別化医療」の推進に大きく貢献することが期待できます。

<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 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 堤 電話：075-251-5804 E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp</p>
---	---