



RET 遺伝子異常肺がんの抵抗性を解除する 新規治療法の開発と個別化医療の推進

～RET 阻害薬に対する抵抗性機構としての HER3 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

- わが国の肺がん患者全体の約 1-2%を占める RET 融合遺伝子に異常のある肺がんは、分子標的薬である RET 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 RET 阻害薬セルペルカチニブ治療に対する初期抵抗性メカニズムとして HER3 (ErbB3、ヒト上皮成長因子受容体 3) 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。
- RET 阻害薬セルペルカチニブに HER3 の活性化を抑える汎 HER 阻害薬アファチニブを初期から併用することでこの抵抗性を克服し、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 HER3 シグナルの重要な因子である YAP タンパク発現が増加している肺がんにおいてその効果が高いことから、今後の個別化医療の推進への貢献が期待されます。

京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 准教授 山田忠明、同 助教 片山勇輝、同 教授 高山浩一、同大学 創薬医学 特任教授 酒井敏行らの研究グループは、日本人の肺がんの約 1-2%を占める RET 融合遺伝子を有する肺がんにおける、新規 RET 阻害薬セルペルカ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『Clinical Cancer Research』に 2024 年 11 月 4 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、転写因子 YAP を高発現した RET 融合遺伝子陽性肺がん細胞では、RET 阻害薬セルペルカチニブ治療の初期治療抵抗性に HER3 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、RET 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 Clinical Cancer Research
	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://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-1762
	掲載日 2024. 11. 4

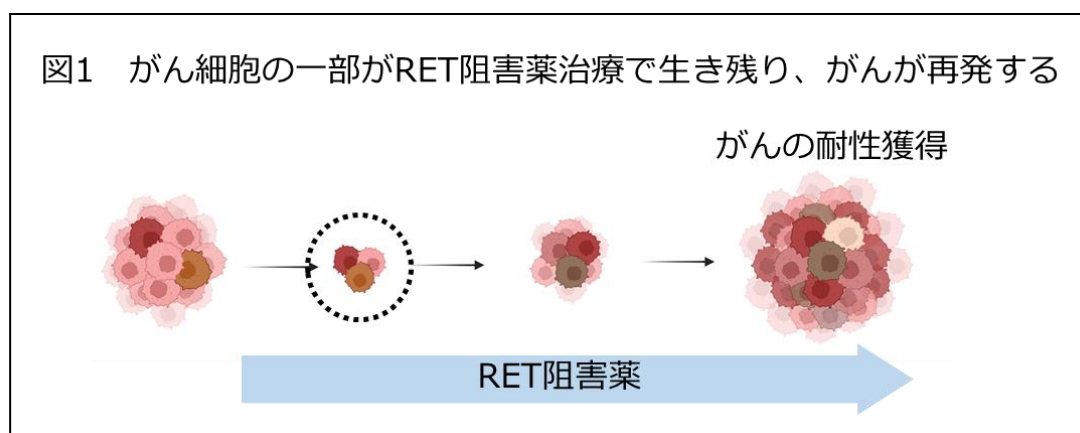
論文情報	論文タイトル（英・日） YAP regulates HER3 signaling-driven adaptive resistance to RET inhibitors in RET-aberrant cancer RET 異常癌において、YAP は HER3 シグナルを介した RET 阻害剤に対する適応抵抗性を制御する 代表著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 山田忠明 共同著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 片山勇輝 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 谷村恵子 京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 河内勇人 京都府立医科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 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 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 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 中邨亮太 聖マリアンナ医科大学病院 呼吸器内科 古屋直樹 金沢大学 ナノ生命科学研究所 新井祥子 藤田医科大学 呼吸器内科学講座 後藤康洋 済生会熊本病院 呼吸器内科 坂田能彦 大阪国際がんセンター 呼吸器内科 西野和美 洛和会音羽病院 呼吸器内科 土谷美知子 近畿中央呼吸器センター 呼吸器腫瘍内科 田宮朗裕 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 齋藤合 福島県立医科大学附属病院 呼吸器外科 武藤哲史 京都第二赤十字病院 呼吸器内科 竹田隆之 京都中部総合医療センター 呼吸器内科 伊達紘二 大阪医科薬科大学病院 呼吸器内科・呼吸器腫瘍内科 藤阪保仁 新潟大学医歯学総合病院 呼吸器・感染症内科 渡部聡 兵庫医科大学 呼吸器内科 藤本大智 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 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 金沢大学医薬保健研究域医学系 呼吸器内科学 矢野聖二 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 高山浩一
研究情報	研究課題名 RET 異常遺伝子異常がんにおいて、YAP は HER3 シグナルを介した RET 阻害薬に対する適応抵抗性を制御する 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

	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 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 高松宮妃癌研究基金， 金沢大学がん進展制御研究所共同研究費
--	---

【論文概要】

1 研究分野の背景や問題点

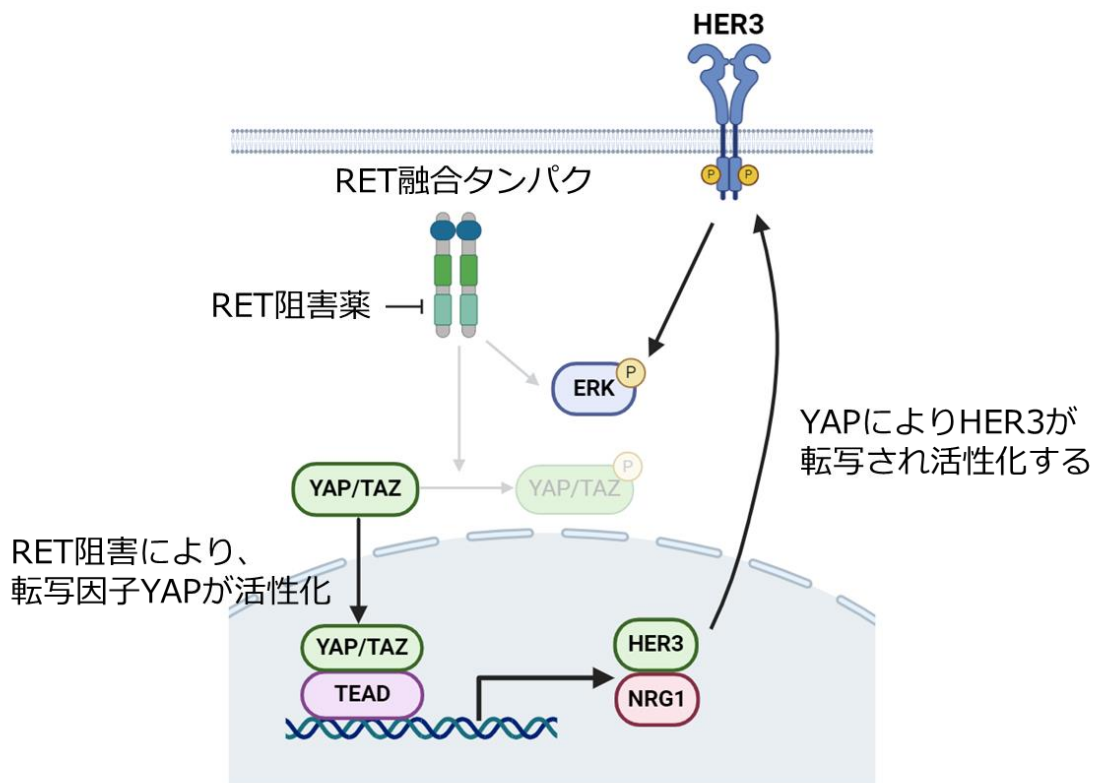
我が国の肺がん患者の約 1-2%では RET 融合タンパクが作られ、細胞の異常な増殖を引き起こして、がんが発生しています。この RET タンパクを標的とした「がん分子標的薬」の RET 阻害薬は RET 融合タンパクに結合し、細胞の増殖を抑えます。本研究で使用している新規 RET 阻害薬のセルペルカチニブは、第 I / II 相臨床試験において RET 融合遺伝子陽性肺がんに対して良好な治療成績を示し、本邦において現在、臨床で使用されています。しかし、これらの RET 阻害薬でしばらく治療していると耐性化のため効かなくなってきました。さらに、薬に耐性化したがんが再発した時点では、様々な耐性の原因が影響するため、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、RET 阻害薬による治療の開始後に生き残るわずかな細胞が生存する原因である「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）。



2 研究内容・成果の要点

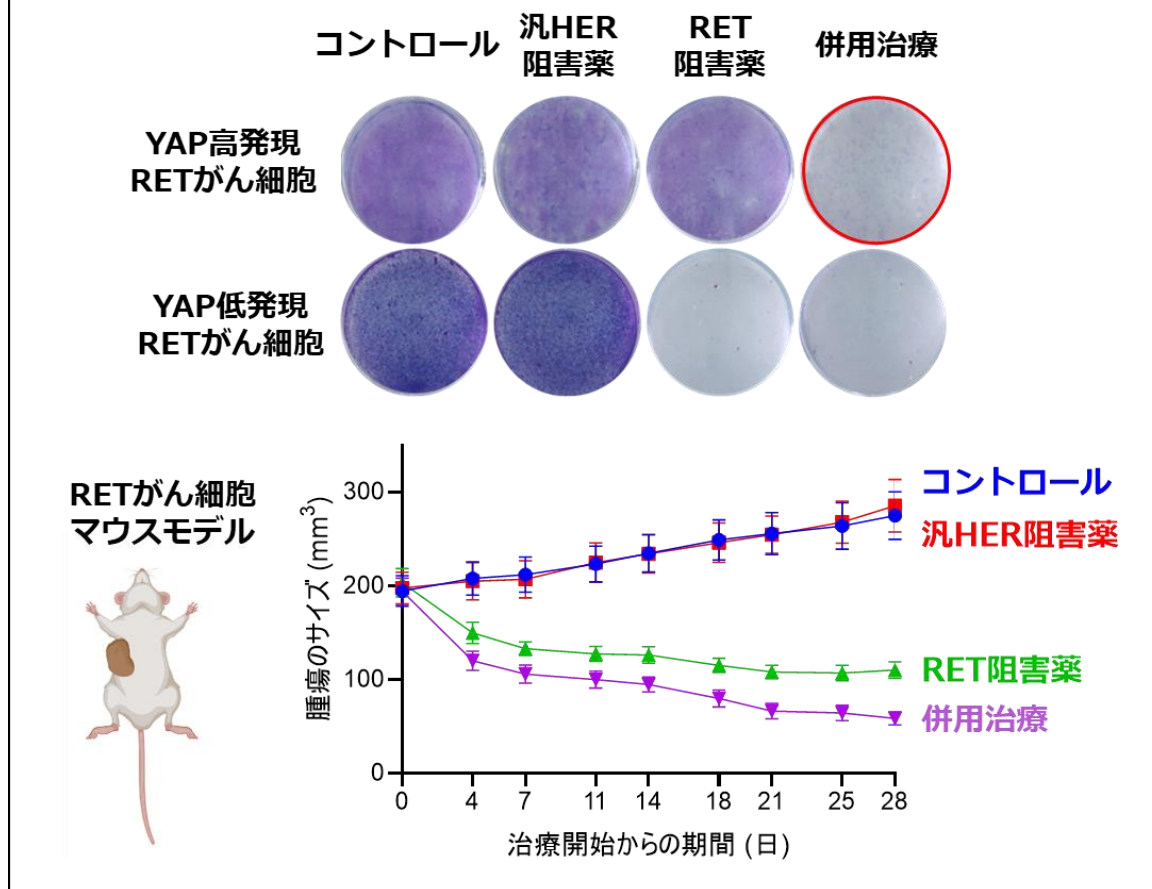
RET 融合遺伝子陽性肺がん細胞に新規 RET 阻害薬セルペルカチニブを投与しても、一部のがん細胞が「初期治療抵抗性」により生き残ります。今回の研究では、抵抗性のメカニズムとして HER3 シグナルの活性化が関与することを明らかにしました。さらに、セルペルカチニブによる HER3 の活性化には、これらの遺伝子の転写に関わる転写因子 YAP の活性化が重要な役割を果たすことがわかりました（図 2）。

図2 RETシグナルが阻害されると、転写因子YAPが活性化し、HER3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



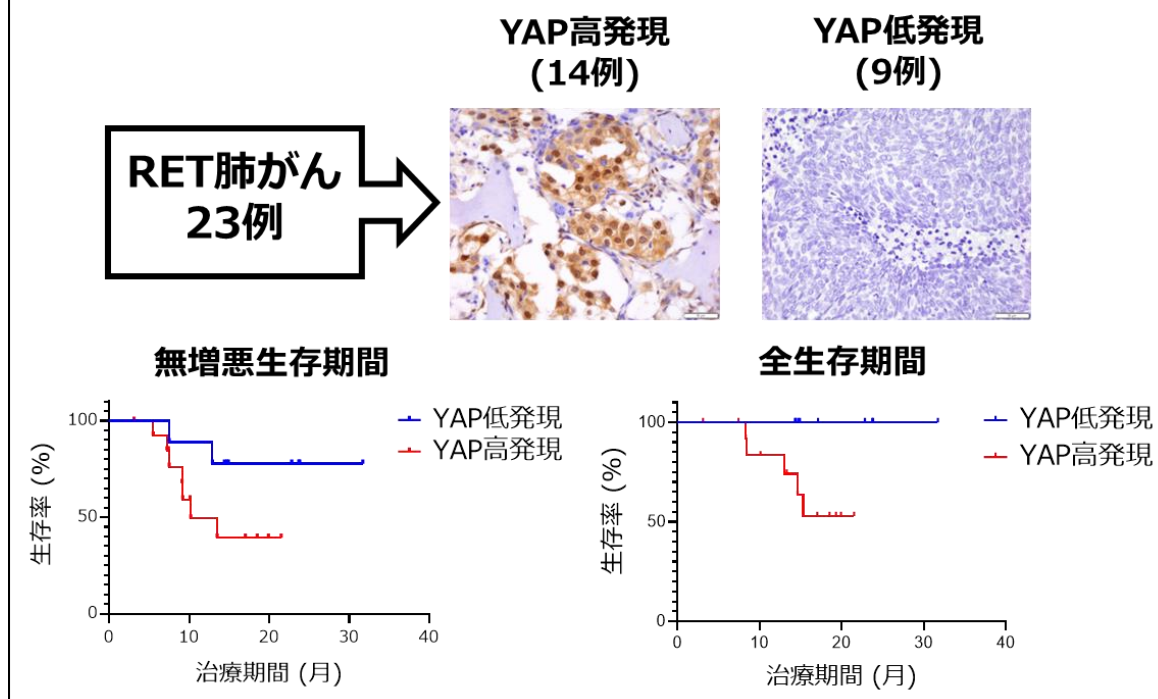
RET 融合遺伝子陽性肺がんの RET 阻害薬セルペルカチニブの初期治療抵抗性を克服するため、汎 HER 阻害薬アファチニブを初期から併用する実験を行ったところ、がん細胞の増殖や生存をより強く抑制することがわかりました。さらに、細胞質内に転写因子 YAP タンパクを高発現する RET 肺がん細胞では汎 HER 阻害薬の併用治療が強く細胞増殖を抑制する一方で、YAP タンパクを発現しない RET 肺がん細胞では汎 HER 阻害薬の併用治療効果は高くないことがわかりました。加えて、RET 肺がん細胞を用いた動物モデルの実験においても、RET 阻害薬と汎 HER 阻害薬の併用治療は強い抗腫瘍効果を示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

図3 RET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、汎HER阻害薬の併用により、がん細胞の増殖を強く抑制する



続いて、RET 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、細胞質内の YAP 蛋白を強く発現する RET 肺がん患者さんでは RET 阻害薬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 4)。

図4 YAPが高発現しているRET肺がんでは、RET阻害薬が効きにくい



以上の研究結果から、YAP タンパクが高発現している RET 融合遺伝子陽性肺がんでは、RET 阻害薬に対して初期治療抵抗性メカニズムとして HER3 が活性化することで一部の細胞が生き残ってしまいますが、治療初期からRET阻害薬と汎HER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、RET 融合遺伝子を有する肺がん患者さんの中で、YAP タンパクの発現の強さで RET 阻害薬が効きにくい方を判断できることを示しました。**さらに、**細胞質内の YAP タンパクが高発現し RET 阻害薬が効きにくい RET 肺がんでは、RET 阻害薬と汎 HER 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。

<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 堤
電 話：075-251-5804
E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp