



## HER2 遺伝子異常肺がん・胃がんに対する HER2 標的治療薬の治療抵抗性のメカニズムを解明！

～AXL-SHC1 経路を狙う併用治療で、耐性を抑えられる可能性を発見～

### 本研究成果のポイント

- HER2 遺伝子異常をもつ肺がん・胃がんでは、HER2 チロシンキナーゼ阻害薬 (HER2-TKI) が有望ですが、治療の早い段階から薬が効きにくくなることが課題でした。
- 本研究では、HER2-TKI 投与後に、がん細胞の生存や薬剤耐性に関わる分子として知られている AXL シグナルが活性化し、アダプター蛋白である SHC1/SHCBP1 を介してがん細胞が生き残る仕組みを初めて明らかにしました。
- AXL 阻害薬を HER2-TKI と初期から併用すると、腫瘍増殖がより強く抑えられたことから、新しい治療戦略につながることを期待されます。

京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 研究員 石田真樹、同 准教授 山田忠明、同 教授 高山浩一、同大学大学院医学研究科 創薬医学 特任教授 酒井敏行らの研究グループは、HER2 遺伝子異常を有する肺がん・胃がんにおいて、HER2-TKI に対する初期治療抵抗性機構に AXL-SHC1 シグナルが関与していることを明らかにしました。

本研究は、HER2-TKI 投与後のがん細胞に生じるシグナル変化を、細胞株およびマウスモデルを用いて解析したもので、AXL の活性化が SHC1 を介してがん細胞の生存を支え、薬剤耐性に関与することを示しました。さらに、AXL 阻害薬を HER2-TKI と併用することで、前臨床モデルにおいて腫瘍増殖抑制およびがん細胞の細胞死の誘導を認めました。

本研究成果をもとに、今後は HER2 異常肺がん・胃がんに対するより効果的な治療法の開発が期待されます。

本件に関する論文は、科学雑誌『npj Precision Oncology』に 2026 年 4 月 2 日 (木) 付で掲載されました。

### 【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) <a href="https://rdcu.be/fbrL0">https://rdcu.be/fbrL0</a> 掲載日 2026年4月2日(木)
-----------	---

論文情報	<p>論文タイトル (英・日)  英語：  <b>AXL-SHC1 Signaling Axis Mediates Adaptive Resistance to HER2-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors in HER2-Aberrant Lung and Gastric Cancers</b>  日本語：  <b>HER2 遺伝子異常を有する肺がん・胃がんにおける HER2 標的治療薬の耐性に関する AXL-SHC1 シグナル経路の解明</b></p> <p>筆頭著者  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</p> <p>責任著者  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 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 澤田 凌  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 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 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 尾ノ井恵佑  京都府立医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 笹田碧沙  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 創薬医学 酒井敏行  京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学 榊田智喜  京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学 土井俊文  金沢医科大学医学部腫瘍内科学 安本和生  藤田医科大学呼吸器内科学 後藤康洋  聖マリアンナ医科大学病院呼吸器内科 古屋直樹  長崎大学病院がん診療センター・呼吸器内科 谷口寛和  徳島大学病院呼吸器・膠原病内科 荻野広和  市立福知山市民病院呼吸器内科 中野貴之  宇治徳洲会病院呼吸器内科 千原佑介  金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科先端がん治療研究分野 福田康二  金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科先端がん治療研究分野 谷口博昭  徳島大学病院病理部 上原久典  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</p>
研究情報	<p>研究課題名  HER2 遺伝子異常を有する肺がん・胃がんにおける HER2 標的治療薬の耐性に関する AXL-SHC1 シグナル経路の解明</p>

研究情報	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	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	高山 浩一
		京都府立医科大学大学院医学研究科	創薬医学	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、武田薬品工業株式会社		

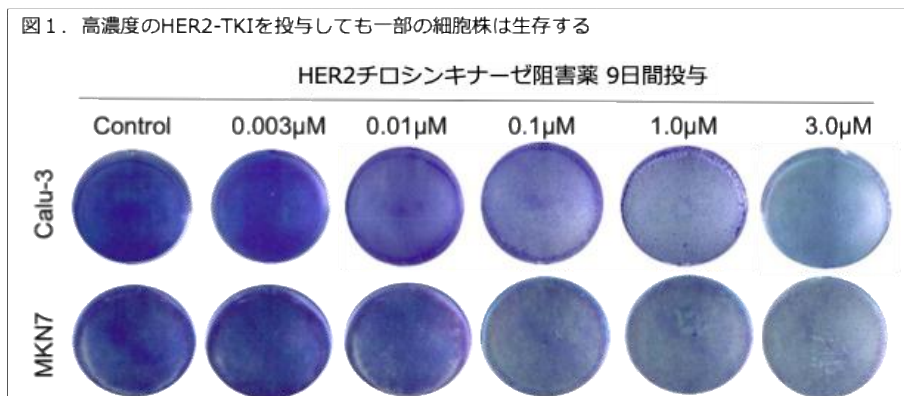
## 【論文概要】

### 1 研究分野の背景や問題点

HER2 はがん細胞の増殖や生存に関わる重要な分子であり、HER2 遺伝子異常は胃がんの約 10～20%、肺がんの約 2～5% に認められます。このような患者に対して、HER2 を標的とする HER2-TKI の治療開発が進んできました。

しかし、HER2-TKI は治療開始直後にはがん細胞の増殖を抑える効果を示す一方で、完全ながん細胞を消失させることは難しく、早い段階で薬剤に耐えて生き残る細胞が出現することが課題でした。

実際に、本研究で用いた HER2 異常肺がん・胃がん細胞でも、HER2-TKI を高濃度で 9 日間投与しても一部の細胞は生存しており、治療抵抗を生じる細胞の存在が示されました（図 1）。そのため、HER2-TKI 投与後も残存するがん細胞をどのように細胞死へ導くのが重要な課題でした。

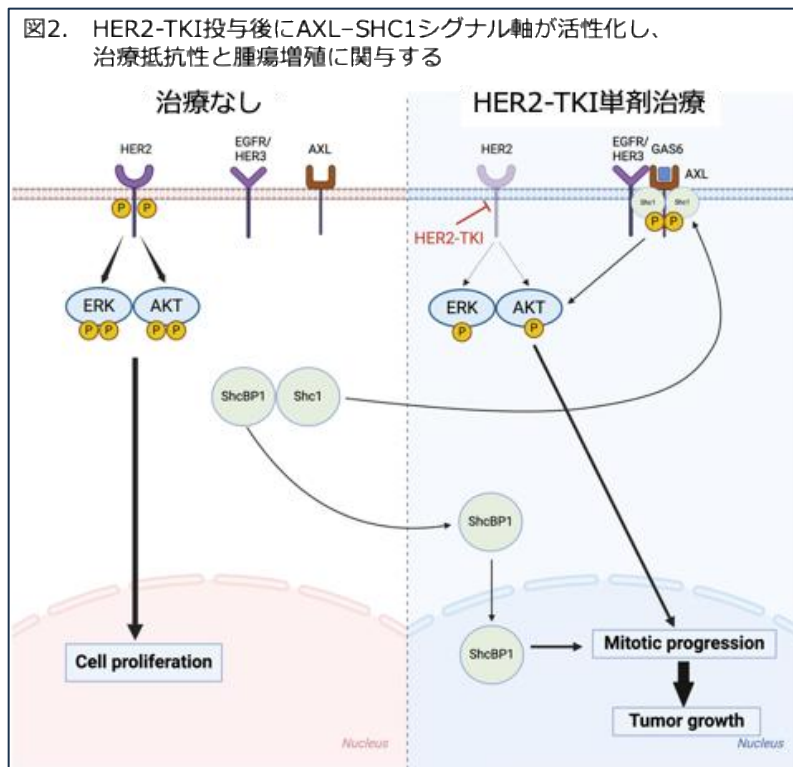


### 2 研究内容・成果の要点

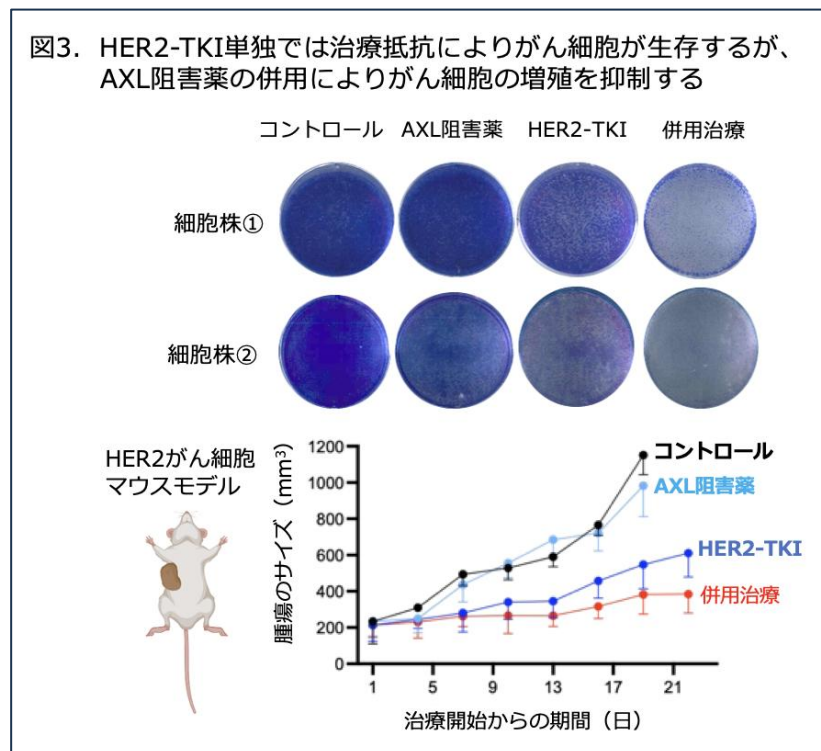
本研究では、HER2-TKI 投与後も生き残るがん細胞に注目し、その生存を支える仕組みと、それを克服する方法を調べました。

まず、HER2 遺伝子異常を有する肺がん・胃がん細胞を解析したところ、一部の細胞では、HER2-TKI 投与後に AXL のシグナルが活性化することを発見しました。さらに、この AXL シグナルには、アダプター蛋白として知られる SHC1/SHCBP1 を介した分子機構が関与しており、HER2-TKI による増殖抑制下でもがん細胞の生存が維持されることが明らかになりました。

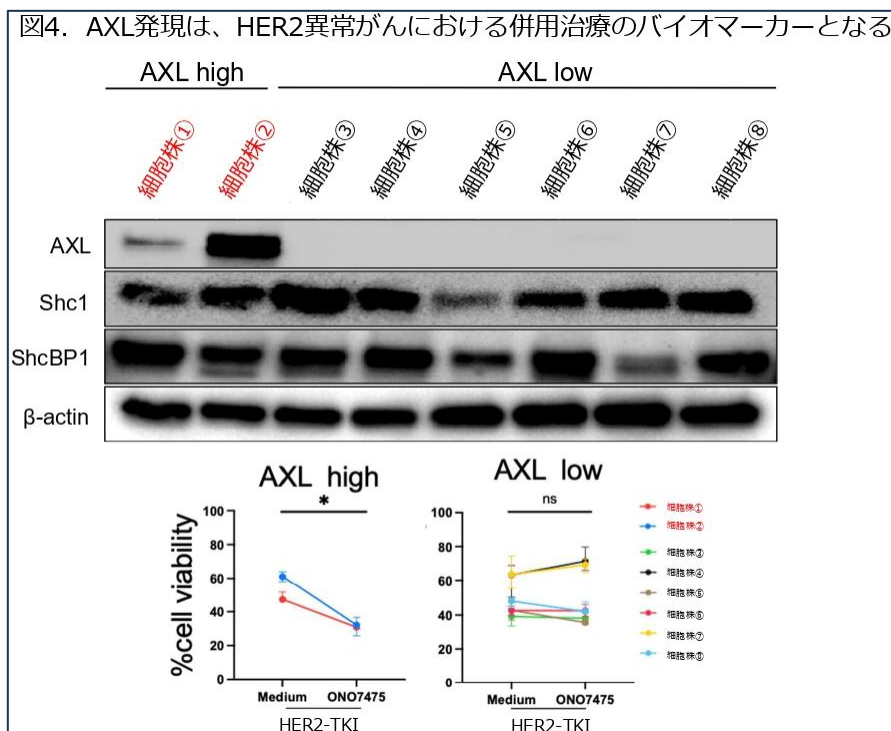
すなわち、本研究により、HER2-TKI に対する治療抵抗性機構に AXL-SHC1 シグナル軸が重要な役割を果たしていることが示されました（図 2）。



この耐性機構を標的として、AXL阻害薬をHER2-TKIと初期から併用したところ、複数のHER2がん細胞株において、HER2-TKI単剤治療と比較して細胞増殖がより強く抑制されました。さらに、HER2がん細胞を用いたマウスモデルにおいても、併用療法はHER2-TKI単剤と比べて、より強い腫瘍増殖抑制効果を示しました（図3）。



次に、複数の HER2 異常がん細胞株を評価したところ、治療開始前に AXL の高発現細胞株では HER2-TKI と AXL 阻害薬による併用治療効果を認めたのに対し、AXL 低発現細胞株ではその併用効果は限定的でした (図 4)。このことから、AXL は治療抵抗性に関与する分子であるだけでなく、AXL 阻害薬を含む併用療法の有効性を予測するバイオマーカーの候補となる可能性が示されました。



以上の結果から、本研究は、HER2 異常肺がん・胃がんにおける HER2-TKI 初期耐性の分子基盤として AXL-SHC1 シグナル軸を明らかにするとともに、AXL 阻害薬との併用が新たな治療戦略となり得ることを示しました。

### 3 今後の展開と社会へのアピールポイント

本研究により、HER2 遺伝子に異常がある肺がんや胃がんにおいて、治療薬が効かなくなる一因として「AXL-SHC1 シグナル軸」という生体内の仕組みが関与していることを解明しました。今回の発見は、AXL というタンパク質が「薬の耐性を克服するための新たな治療標的」になるだけでなく、「治療効果を事前に予測する指標」として活用できる可能性を示しています。今後は、既存の薬に AXL 阻害薬を組み合わせた新しい治療法の開発を進め、がん患者一人ひとりに最適な治療を提供する「個別化医療」の実現に貢献することを目指します。

#### 外部機関からの資金提供

本研究は、高松宮妃がん研究基金科学研究費金沢大学がん進展制御研究所共同研究助成、武田薬品工業株式会社の支援を受けて実施されました。

<取材等に関すること>  
 京都府立医科大学事務局 企画課  
 電話：075-251-5804  
 E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp