

News Release



Cancer
Research
Institute
Kanazawa University



令和2年9月17日

各報道機関文教担当記者 殿

肺がん細胞が分子標的薬に抵抗するメカニズムを解明！

金沢大学がん進展制御研究所／ナノ生命科学研究所の矢野聖二教授，がん進展制御研究所／新学術創成研究機構の鈴木健之教授，京都府立医科大学の山田忠明病院准教授らの共同研究グループは，分子標的薬（※1）にさらされた肺がん細胞が，インスリン様増殖因子1受容体（IGF-1R）（※2）のタンパク質量を増やすことにより，抵抗し生き延びることを初めて明らかにしました。

がんの分子標的薬は，効果があった場合でも腫瘍の一部が抵抗性細胞（※3）として生き残り，耐性のがんとして再発することが問題でした。

本研究グループは，日本人の肺がんの約20%を占めるEGFR変異肺がん（※4）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ました。さらに，動物実験において分子標的薬にIGF-1R阻害薬を短期間併用することにより，肺がん細胞をほぼ死滅させ，再発をほとんど防ぐことにも成功しました。

本研究成果は，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。

本研究成果は，2020年9月14日（英国時間）に英国科学誌『*Nature Communications*』のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

肺がんは、年間約 8 万人が死亡するわが国のがん死亡原因第一位のがんです。日本人の肺がんの約 20%は、上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) という遺伝子の変異が原因の肺がん (EGFR 変異肺がん) で、その頻度は欧米人 (10%以下) よりも高いのが特徴です。EGFR 変異肺がんは変異した EGFR からの生存シグナルで増殖しており、変異 EGFR の機能を抑えるオシメルチニブ (※5) という分子標的薬が有効です。オシメルチニブは、約 8 割の EGFR 変異肺がんに劇的に効いて腫瘍を一旦小さくしますが、一部のがん細胞が抵抗性細胞として生き残り、1 年から数年後に耐性のがんとして再発することが問題になっています (図 1)。

本研究グループは、これまでに、EGFR 変異肺がんのうち AXL (アクセル, ※6) というタンパク質を多く発現したがん細胞はオシメルチニブが効きにくく、その原因は AXL が生存シグナルを補うことで抵抗性細胞を生み出し、耐性の温床になることを報告していました (*Nature Communications*, 2019) (図 2)。

【研究成果の概要】

本研究では、AXL 低発現の EGFR 変異肺がんについて解析し、分子標的薬オシメルチニブにさらされた腫瘍細胞の一部が抵抗し生き残るメカニズムを解明しました (図 3)。

AXL 低発現の EGFR 変異肺がん細胞は、1) オシメルチニブが効きやすいものの、やは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。そのメカニズムとしては、2) インスリン様増殖因子 1 受容体 (insulin-like growth factor-1 receptor: IGF-1R) のタンパク質量を増やし、増えた IGF-1R が生存シグナルを補うことで、がん細胞の一部が抵抗性細胞として生き延びていました。さらに、3) 抵抗性細胞ではオシメルチニブ処理に応答して、転写因子 (※7) である FOXA1 (※8) が IGF-1R の転写を亢進して IGF-1R のタンパク質量を増やすことを発見しました。4) 動物モデルでは、オシメルチニブに短期間 (動物モデルでは 40 日間治療のうちの 10 日間) IGF-1R 阻害薬を併用することで腫瘍を消失させ、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 4)。

IGF-1R はこれまでもがん治療の標的と考えられてきましたが、インスリン受容体と非常に形が似ているため、薬で長期間 IGF-1R を阻害しようとするインスリン受容体まで阻害してしまい、生体の糖代謝に重要なインスリンの働きを狂わせるため、大きな副作用が出るのが問題でした。本研究では、分子標的薬に IGF-1R 阻害薬を短期間併用することで、大きな副作用なく腫瘍をほぼ根治できることを見いだしました。

また、抵抗性細胞が生き残るには FOXA1 という転写因子が働いて IGF-1R のタンパク質量が増える必要があることを明らかにしました。従って、FOXA1 の働きを阻害する薬を開発できればインスリン受容体には作用せず、IGF-1R のみを阻害し分子標的薬の効果を増強できる可能性があります。

【今後の展開】

本研究成果により，AXL 低発現の EGFR 変異肺がん患者に，治療当初から短期間 IGF-1R 阻害薬を分子標的薬に併用することで，腫瘍を消しきり，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。また，FOXA1 の機能を抑制する薬剤はインスリン受容体には影響せず IGF-1R のみを抑制できる可能性があり，今後 FOXA1 阻害薬の開発を目指します。

本研究は，国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）次世代がん医療創生研究事業「MAPK シグナル抑制が誘導するフィードバック機構の不均一性解明と制御に基づく KRAS/BRAF 変異腫瘍に対する新規治療開発」（研究代表者 矢野聖二），日本学術振興会科学研究費助成事業，金沢大学がん進展制御研究所共同研究費などの支援を受けて実施されました。

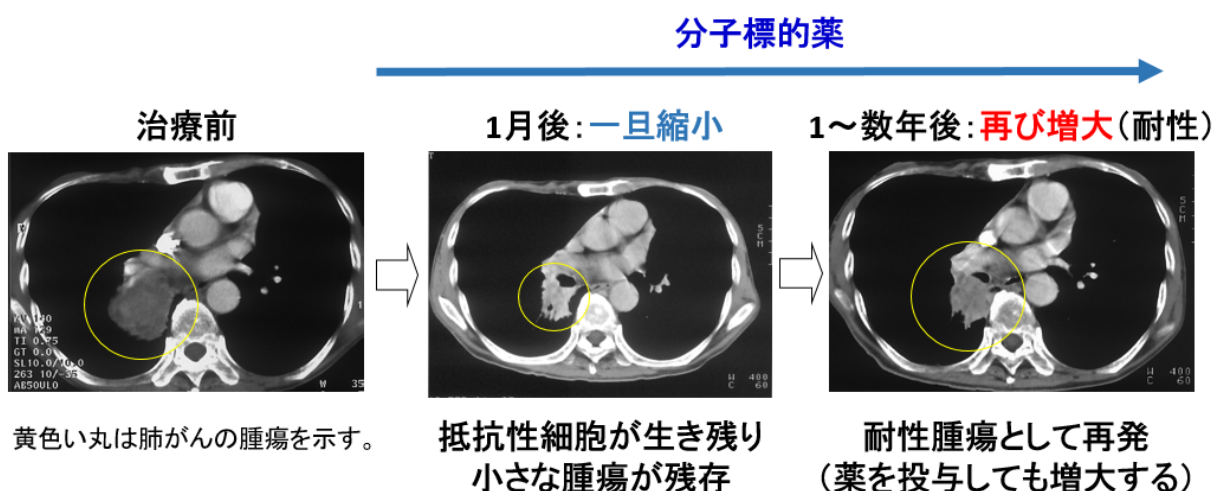


図 1. 分子標的薬は一旦効くが，腫瘍の一部が残存し再発の原因になる。

	AXL発現	分子標的薬 (オシメルチニブ)	抵抗性のメカニズム
EGFR変異肺がん	高いがん (20~30%)	効きにくい傾向	AXLによる生存シグナル (Nat Commun 2019に発表)
	低いがん	効きやすいが 数年以内に再発	IGF-1Rによる生存シグナル (Nat Commun 2020に発表)

図 2. AXL 発現によりオシメルチニブ抵抗性メカニズムは異なる。

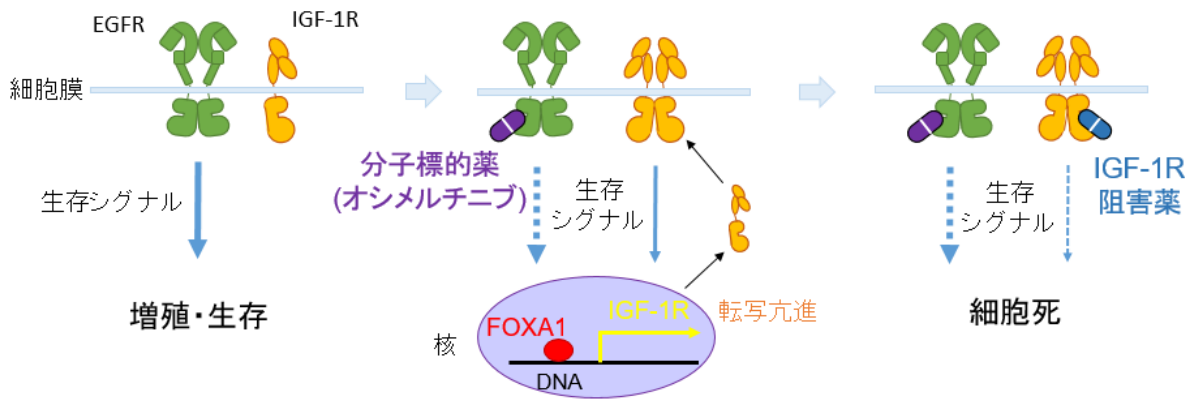


図 3. AXL 低発現がん細胞では FOXA1 が IGF-1R タンパク質量を増やしオシメルチニブに抵抗性となる。

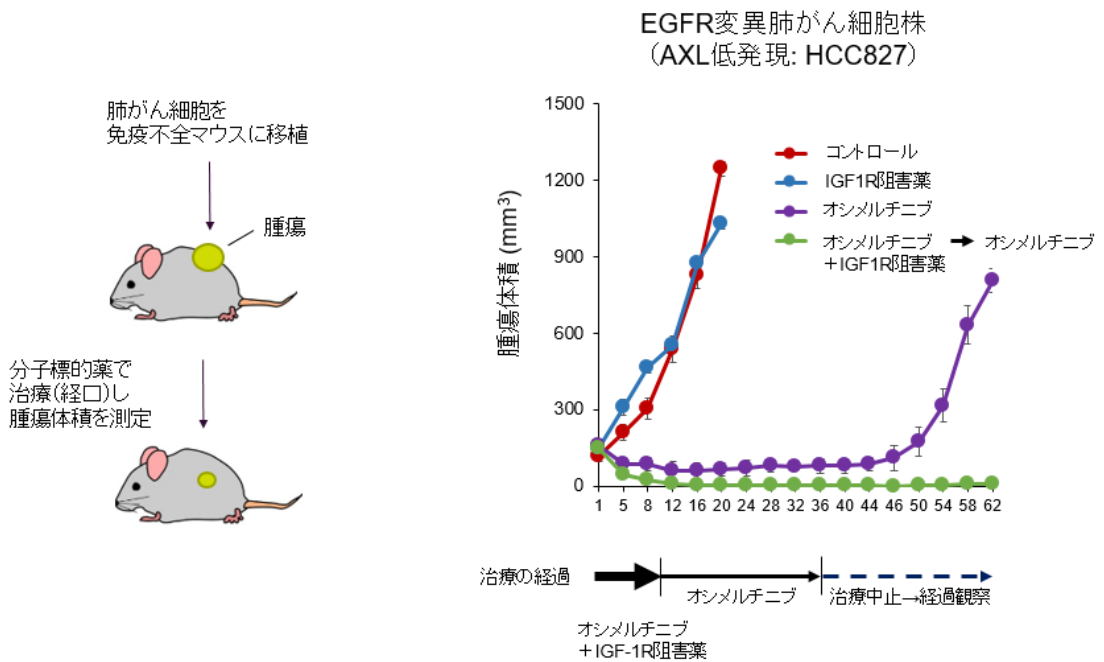


図 4. オシメルチニブと IGF-1R 阻害薬の短期間併用で肺がん細胞を根治する。

【掲載論文】

雑誌名 : Nature Communications

論文名 : Transient IGF-1R inhibition combined with osimertinib eradicates AXL-low expressing *EGFR* mutated lung cancer

(オシメルチニブと一過性の IGF-1R 阻害の併用は AXL 低発現の EGFR 変異肺がんを根絶する)

著者名 : Rong Wang, Tadaaki Yamada, Kenji Kita, Hirokazu Taniguchi, Sachiko Arai, Koji Fukuda, Minoru Terashima, Akihiko Ishimura, Akihiro Nishiyama, Azusa Tanimoto, Shinji Takeuchi, Koshiro Ohtsubo, Kaname Yamashita, Tomoyoshi Yamano, Akihiro Yoshimura, Koichi Takayama, Kyoichi Kaira, Yoshihiko Taniguchi, Shinji Atagi, Hisanori Uehara, Rikinari Hanayama, Isao Matsumoto, Xujun Han, Kunio Matsumoto, Wei Wang, Takeshi Suzuki, Seiji Yano

(Wang Rong, 山田 忠明, 北 賢二, 谷口 寛和, 新井 祥子, 福田 康二, 寺島 農, 石村 昭彦, 西山 明宏, 谷本 梓, 竹内 伸司, 大坪 公士郎, 山下 要, 山野 友義, 吉村 彰紘, 高山 浩一, 解良 恭一, 谷口 善彦, 安宅 信二, 上原 久典, 華山 力成, 松本 勲, Han Xujun, 松本 邦夫, Wang Wei, 鈴木 健之, 矢野 聖二)

掲載日時 : 2020 年 9 月 14 日 (英国時間) にオンライン版に掲載

DOI : 10.1038/s41467-020-18442-4

【用語解説】

※1 分子標的薬

がんの増殖や生存に重要な役割を果たしている分子にピンポイントで作用する薬。2001年に白血病に対するイマチニブ（商品名グリベック）と乳がんに対するトラスツズマブ（商品名ハーセプチン）が認可されたのを皮切りに、日本では現在 40 種類以上の分子標的薬ががんに対して認可されている。

※2 インスリン様増殖因子 1 受容体 (insulin-like growth factor-1 receptor: IGF-1R)

インスリンと類似した増殖因子である IGF-1 の受容体。さまざまながんで発現されており、増殖や薬剤耐性に関与する。

※3 抵抗性細胞

分子標的薬にさらされた時に増殖を停止して生き残る細胞。抵抗性細胞にさらなる何らかの変化が起こると増殖できるようになり、耐性腫瘍を形成する温床になる。

※4 EGFR 変異肺がん

上皮成長因子受容体（EGFR）の遺伝子に変異が生じて発生する肺がんで、日本人の肺がんの約 20%を占める。変異 EGFR タンパク質からのシグナルにより生存・増殖しており、これを抑制する分子標的薬である EGFR チロシンキナーゼ阻害薬がよく効く。

※5 オシメルチニブ

商品名はタグリッソ。第一世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬であるゲフィチニブやエルロチニブに耐性となる EGFR-T790M 変異に対しても効果を発揮する第三世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬として開発された。進行期 EGFR 変異肺がんの初回治療として用いても、ゲフィチニブやエルロチニブよりも有効であることが臨床試験で示されており、現在 EGFR 変異肺がんに最も有効な新世代分子標的薬である。

※6 AXL (アクセル)

Gas6 というタンパク質が結合する受容体タンパク質で、細胞膜に存在する。がん細胞に過剰に発現されていることが知られており、増殖や転移、薬剤耐性などに関与する。

※7 転写因子

DNA に特異的に結合するタンパク質。DNA の遺伝情報を RNA に転写する過程を促進する。転写因子は複数の他のタンパク質と複合体を形成することにより転写を促進する。

※8 FOXA1 (Forkhead box protein A1: フォックス A1)

フォークヘッド転写因子ファミリーの一つ。転写される DNA 上に最初に結合し、転写に必要な他の因子を呼び寄せることで転写を促すため、パイオニア転写因子ともよばれる。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学がん進展制御研究所／ナノ生命科学研究所 教授

矢野 聖二 (やの せいじ)

TEL : 076-265-2794

E-mail : syano@staff.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学総務部広報室広報係

上沼 孝平 (かみぬま たかひら)

TEL : 076-264-5024

E-mail : koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学医薬保健系事務部薬学・がん研支援課企画総務係

岡田 あゆみ (おかだ あゆみ)

TEL : 076-234-6858

E-mail : y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学ナノ生命科学研究所事務室

米田 洋恵 (よねだ ひろえ)

TEL : 076-234-4556

E-mail : nanolsi-office@adm.kanazawa-u.ac.jp