

News Release



令和2年12月21日

各報道機関文教担当記者 殿

肺がんが分子標的薬に抵抗するメカニズムを新たに解明！

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の谷本梓助教，国立がん研究センター東病院呼吸器内科の松本慎吾医長，後藤功一科長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，TP53 遺伝子（※2）の変異を有することにより，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，肺がん患者において高い効果を示しますが，一部の患者では長く効果が持続せず早期に再発することが問題でした。

本研究グループは，ALK 融合遺伝子陽性肺がん（※3）において，がん抑制遺伝子である TP53 遺伝子の機能が低下していることで，分子標的薬の効果が十分に発揮されない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プロテアソーム阻害薬（※4）を併用することにより，治療に抵抗性であった腫瘍を縮小させることにも成功しました。

本研究成果は，将来，分子標的薬の恩恵を受けられない肺がん患者への新たな治療につながるものと期待されます。

本研究成果は，2020年12月11日（米国時間）に米国科学誌『*Clinical Cancer Research*』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 万人が死亡する我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 4% に、ALK という遺伝子が他の遺伝子と融合することを原因とする肺がん（ALK 融合遺伝子陽性肺がん）が存在します。ALK は融合遺伝子となることで強い生存シグナルを発するようになるため、ALK の機能を抑えるアレクチニブ（※5）という分子標的薬が有効です。アレクチニブは、約 9 割の ALK 融合遺伝子陽性肺がんに劇的に効いて腫瘍を一旦小さくしますが、一部の患者では効果が持続せず早期に再発することが問題になっています。

一方で、海外の研究グループは、がん抑制遺伝子である TP53 の変異を有する患者において、ALK に対する分子標的薬の効果が低下することを報告していましたが、未治療の症例における ALK 阻害薬の TP53 に対する影響や実験レベルでの検討が行われておりませんでした。

【研究成果の概要】

本研究では、TP53 変異の ALK 融合遺伝子陽性肺がんについて解析し、分子標的薬アレクチニブにさらされた腫瘍細胞が抵抗するメカニズムを再現し、その抵抗性を解除する治療法を新たに見いだしました。

国立がん研究センター東病院が中心となり形成する肺がん遺伝子診断ネットワーク「LC-SCRUM」のデータベースを活用し、日本人における TP53 変異の ALK 融合遺伝子陽性肺がんのデータを解析しました（図 1）。その結果、ALK 融合遺伝子陽性肺がん症例の 25% に TP53 の変異がありました。さらに、ALK 阻害薬未治療の TP53 野生型（変異がない）と変異型の患者群に分けて、アレクチニブの治療効果を比較したところ、変異型では明らかに治療効果の持続期間が短いことが明らかとなりました（図 2）。

次に、変異型の ALK 融合遺伝子陽性肺がんに対して、野生型 TP53 を導入したところ、アレクチニブに対する感受性が増強したことから、TP53 の活性がアレクチニブの効果に強く関与することが分かりました。

がん抑制遺伝子である TP53 は、がん細胞が治療を受けて細胞死となるアポトーシスを誘導する重要な遺伝子です。そのため、TP53 が変異している場合においても、アレクチニブの効果が維持されるためには TP53 を介さない経路でのアポトーシスが必要と考えられました。そこで、着目したのがアポトーシスを促進するタンパクである Noxa（※6）です。プロテアソームによって分解されるはずだった Noxa がプロテアソーム阻害薬によって蓄積することで、抗アポトーシス蛋白である Mcl-1（※7）に結合・阻害して強いアポトーシスを引き起こします（図 3）。

【今後の展開】

本研究成果により、TP53 変異の ALK 融合遺伝子陽性肺がん患者に、治療当初からプロテアソーム阻害薬を分子標的薬に併用することで、腫瘍を縮小し、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。

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「RET 肺がんに対するアレクチニブの医師主導治験と耐性機構」（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などの支援を受けて実施されました。

治療効果が乏しくなるにしたがってTP53変異の頻度が増す

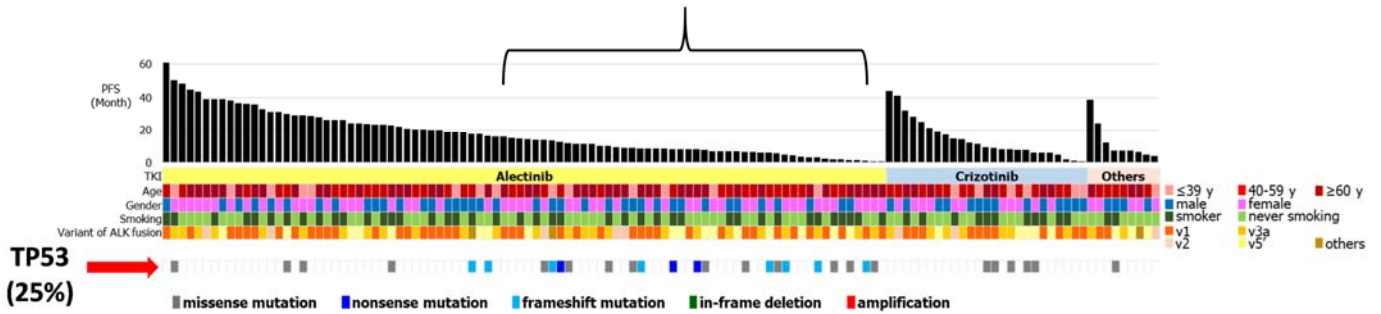


図 1. 日本人の ALK 融合遺伝子陽性肺がん患者における TP53 変異の頻度

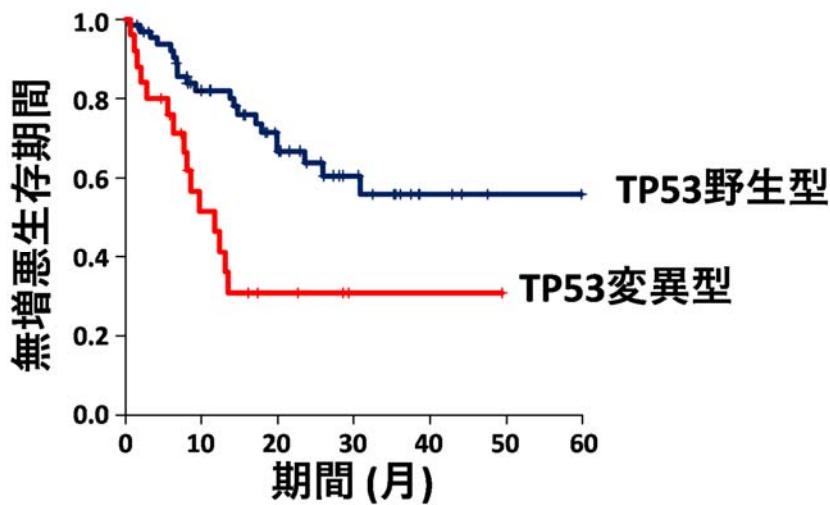


図 2. TP53 野生型と変異型におけるアレクチニブの無増悪生存期間

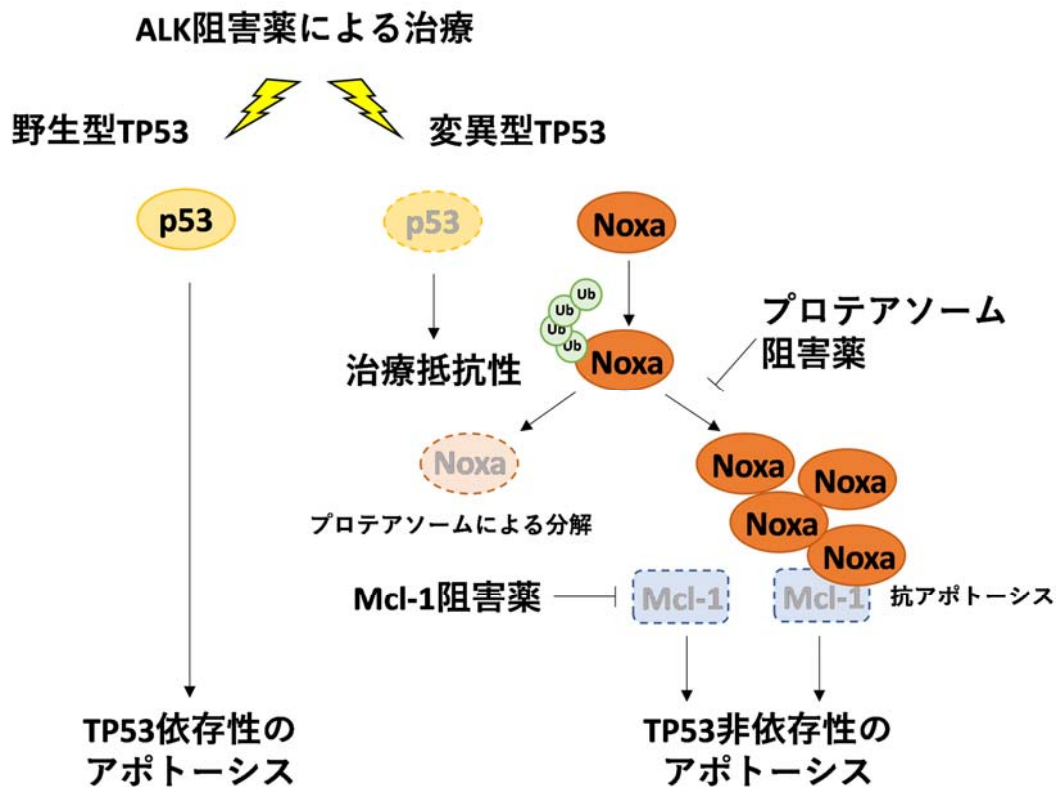


図 3. TP53 変異陽性の ALK 融合遺伝子肺がんに対してプロテアソーム阻害薬が Noxa を蓄積してアポトーシスを誘導する

【掲載論文】

雑誌名：Clinical Cancer Research

論文名：Proteasome inhibition overcomes ALK-TKI resistance in ALK-rearranged/TP53 mutant NSCLC via Noxa expression

(TP53 変異を共発現する ALK 融合遺伝子陽性肺がんにおける ALK 阻害薬耐性をプロテアソーム阻害薬が Noxa の発現上昇を介して克服する)

著者名：Azusa Tanimoto, Shingo Matsumoto, Shinji Takeuchi, Sachiko Arai, Koji Fukuda, Akihiro Nishiyama, Kiyotaka Yoh, Takaya Ikeda, Naoki Furuya, Kazumi Nishino, Yuichiro Ohe, Koichi Goto and Seiji Yano

(谷本 梓, 松本 慎吾, 竹内 伸司, 新井 祥子, 福田 康二, 西山 明宏, 葉 清隆, 池田 喬哉, 古屋 直樹, 西野 和美, 大江 裕一郎, 後藤 功一, 矢野 聖二)

掲載日時：2020 年 12 月 11 日 (米国時間) にオンライン版に掲載

DOI：10.1158/1078-0432.CCR-20-2853

【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 TP53 遺伝子

がん抑制遺伝子として、DNA 修復，アポトーシス誘導，細胞周期のチェックポイントとして作用する。TP53 によって制御されている標的遺伝子は少なくとも 200～300 存在すると言われており，多数の機能を発揮する。

※3 ALK 融合遺伝子陽性肺がん

染色体の ALK 遺伝子が EML4 などの他の遺伝子と融合することで生じる肺がん、日本人の約 4%を占める。融合遺伝子となった蛋白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 ALK チロシンキナーゼ阻害薬がよく効く。

※4 プロテアソーム阻害薬

細胞内で不要になったタンパク質を分解するプロテアソームを阻害する薬剤であり、特定のタンパク質を蓄積させることでがん細胞のアポトーシスを誘導する。

※5 アレクチニブ

商品名はアレセンサ。第一世代 ALK チロシンキナーゼ阻害薬であるクリゾチニブに耐性となる ALK 二次変異に対しても効果を発揮する第二世代 ALK チロシンキナーゼ阻害薬として開発された。進行期 ALK 融合遺伝子陽性肺がんの初回治療として用いてもクリゾチニブよりも有効である上、副作用が少ないことが臨床試験で示されており、現在 ALK 融合遺伝子陽性肺がんの一次治療として標準とされている。

※6 Noxa（ノキサ）

アポトーシス促進性タンパクの1つで、TP53 遺伝子からの転写に依存しない。

※7 Mcl-1 (エムシーエル 1)

抗アポトーシスタンパクの1つであり、アポトーシス促進性タンパクと結合することで機能が低下する。

【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

金沢大学がん進展制御研究所 助教

谷本 梓 (たにもと あずさ)

TEL : 076-265-2785

E-mail : atanimoto@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