

令和7年6月24日

各報道機関文教担当記者 様

肺がんの薬剤耐性メカニズムを解明！

～ARID1A 変異が治療抵抗性の鍵～

金沢大学がん進展制御研究所／ナノ生命科学研究所の福田康二助教、金沢大学附属病院呼吸器内科の南條成輝講師、腫瘍内科の竹内伸司講師、医薬保健研究域医学系／附属病院呼吸器内科の矢野聖二教授らの研究グループは、カリフォルニア大学（UCSF）との共同研究により、**EGFR（※1）遺伝子変異肺がん（EGFR 肺がん）が分子標的薬オシメルチニブに耐性を獲得する主な原因として ARID1A（※2）遺伝子変異を特定しました。さらに、WEE1（※3）を標的とした治療が、この耐性克服に有効であることを実証しました。**

肺がんは、日本人のがん死亡原因第1位で、年間約8万人が亡くなっています。日本人の非小細胞肺がんの30～40%でEGFR遺伝子変異が検出され、これに対する治療薬であるオシメルチニブ（※4）が一時的に高い効果を示します。しかし、数ヶ月から1年以内に耐性が生じ、多くの患者さんで、がんが再び進行することが問題でした。特に、脳や髄膜への転移を伴う症例では治療が難しく、有効な対策が求められていました。

本研究では、オシメルチニブに耐性となったがん細胞を詳細に解析し、ARID1A遺伝子の変異が耐性化の原因であること明らかにしました。さらに実際の患者さんのデータを調査した結果、ARID1A変異がある患者さんでは、オシメルチニブの治療効果が低下し、予後も不良となることが判明しました。また、新たな治療法を探索した結果、WEE1を標的とする薬（WEE1阻害薬）を使用することで、オシメルチニブ耐性となった細胞に再び治療効果を示すことを発見しました。

これらの知見は将来、**EGFR 肺がん治療において、薬剤耐性を持つ患者さんでも再び治療効果が得られ、生存率向上への貢献が期待されます。**

本研究成果は、2025年6月13日（米国東部標準時間）に国際学術誌『*Journal of Thoracic Oncology*』のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

肺がんは、日本で最も死亡率が高いがんであり、EGFR 遺伝子変異は日本人の非小細胞肺がん患者さんの約 30-40%に検出されます。EGFR 遺伝子に変異を生じると、細胞が制御不能な増殖を引き起こし、がんを発症します。EGFR 阻害薬であるオシメルチニブは、日本の臨床現場でも広く用いられ、高い効果を示しています。しかし、多くの患者さんで数ヶ月から1年以内に薬剤耐性が生じ、がんが再進行してしまうことが問題となっています。特に、脳や髄膜への転移を伴う髄膜癌腫症は予後が悪く、治療が難しい状況です。このため、本研究ではEGFR 肺がんが、オシメルチニブに耐性を獲得するメカニズムの解明と、その耐性を克服する新規治療法の開発を目指しました。

【研究成果の概要】

本研究ではまず、EGFR 肺がん細胞をマウスの髄腔内に移植し、オシメルチニブで4週間治療しました。その後、耐性を獲得した細胞を回収し、次世代シーケンサーを用いて409種類のがん関連遺伝子の変異解析を行った結果、ARID1A 遺伝子の変異が最も高頻度で検出されました。また、この変異を起こした細胞では、ARID1A の発現が著しく低下していました(図1)。次に、親細胞でARID1A 遺伝子を破壊するとオシメルチニブへの耐性が誘導され、逆に耐性細胞でARID1A 遺伝子の発現を回復させると耐性が消失したことから、ARID1A 変異が耐性化の原因であることが確認されました。

ARID1A は、BAF クロマチンリモデリング複合体の構成因子であり、さまざまな遺伝子発現を調整する役割を持ちます。遺伝子発現を網羅的に解析した結果、ARID1A 変異細胞では、細胞周期やDNA 修復関連の遺伝子発現が低下していました。そこで、この耐性細胞に対する新たな治療標的を探索するため、746種類の遺伝子を網羅的に破壊するスクリーニングを実施しました。その結果、細胞周期チェックポイントに関与するWEE1 遺伝子を破壊すると、ARID1A 変異耐性細胞の細胞死が顕著に誘導されました。ARID1A 変異細胞ではDNA 修復機能が低下しているため、WEE1 阻害に対して脆弱となり細胞死が強く促進されると考えられました。また、マウスモデルを用いた実験でも、WEE1 阻害薬とオシメルチニブを併用することで、がん細胞の増殖を効果的に抑制できることを確認しました(図2)。

さらに、実際の患者さん110例の臨床データを解析したところ、12例でARID1A 変異が確認されました。ARID1A 変異を有する患者さんでは、オシメルチニブ治療後の無増悪生存期間(PFS)と全生存期間(OS)が有意に短く、12例中7例で脳転移が認められました(図3)。これらの結果から、ARID1A 変異が、薬剤耐性および脳転移と密接に関係していることが示唆されました。

【今後の展開】

本研究で得られた成果をもとに、今後は、ARID1A 変異によってオシメルチニブに耐性を示す患者さんを対象とした、WEE1 阻害薬の有効性と安全性を評価する臨床試験へとつなげていきたいと考えています。

本研究は、以下の支援を受けて実施されました。

日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（課題番号：21K07172、24K10281、研究代表者：福田康二、20K08516、研究代表者：竹内伸司、23K06648、研究代表者：南條成輝、19H03665、23K27609、研究代表者：矢野聖二、および米国国立衛生研究所（NIH）国立がん研究所（NCI）（課題番号：U54CA224081、U01CA272546、R01CA279180、研究代表者：Trevor Bivona）

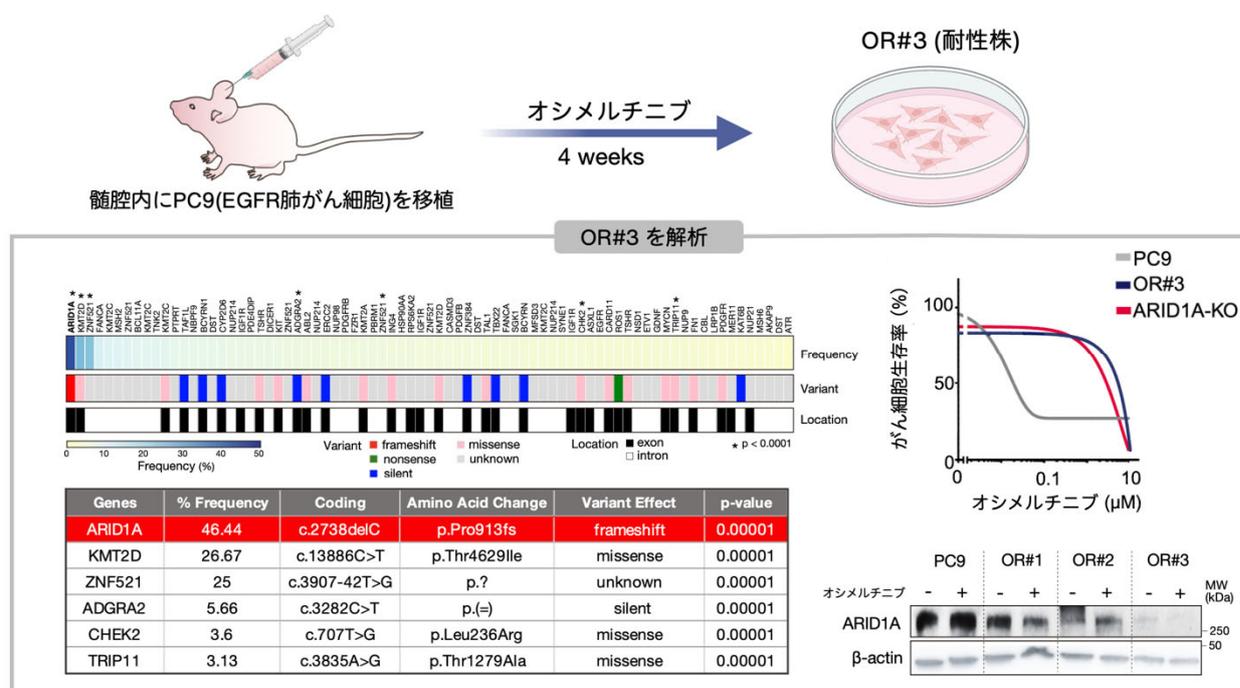


図 1: EGFR 肺がん細胞（PC9）をマウスの髄腔内に移植し、オシメルチニブで耐性を獲得した細胞 OR#3 を回収。次世代シーケンサーで変異解析を行った結果、ARID1A 遺伝子の変異が最も高頻度で検出された。また、PC9 親細胞の ARID1A 遺伝子をノックアウト（ARID1A-KO）するとオシメルチニブに耐性化したことから、ARID1A 遺伝子の発現低下が耐性を誘導することが示唆された。

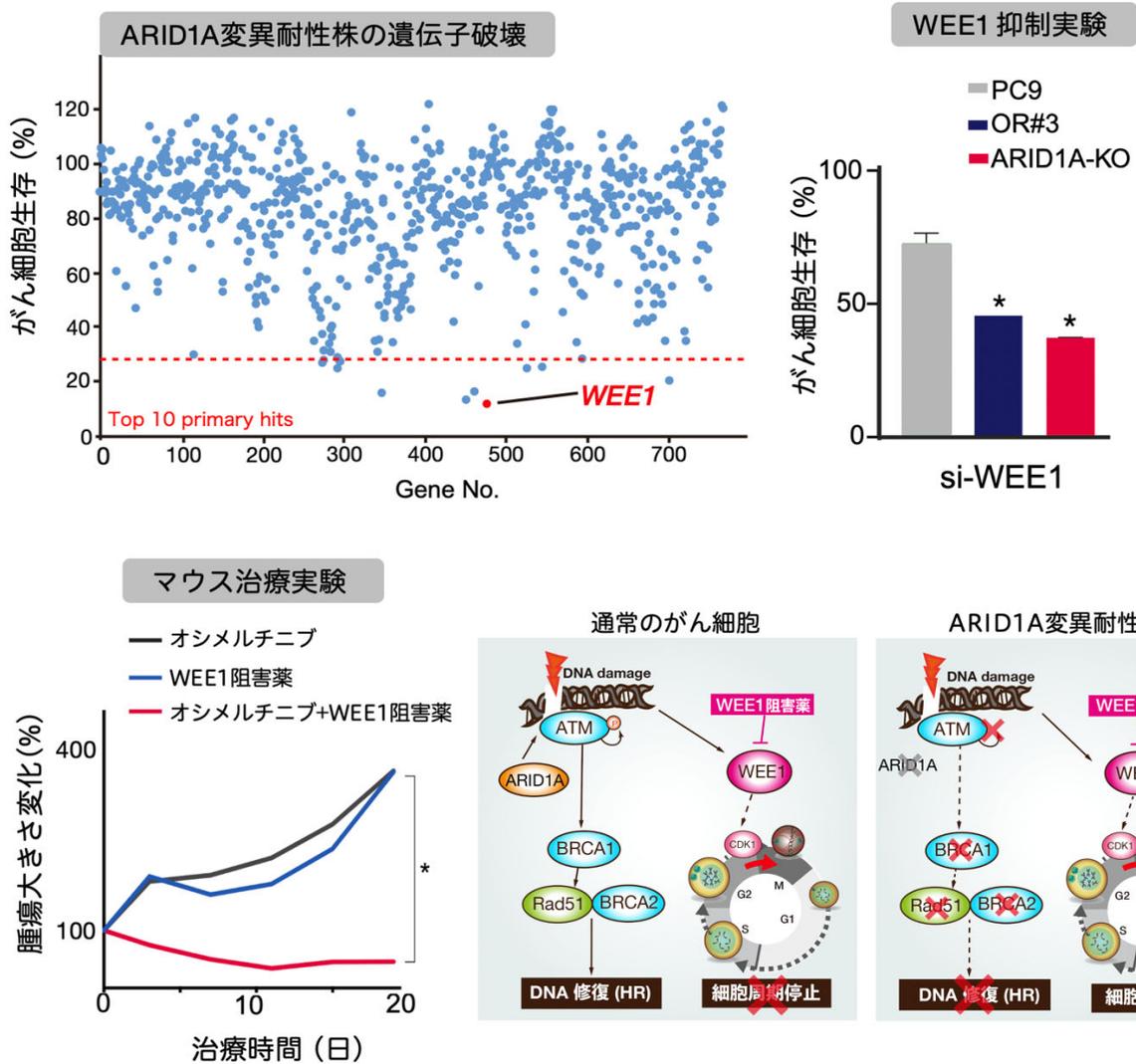


図 2: 耐性細胞に対する 746 種類の遺伝子破壊実験を行った結果、WEE1 遺伝子の破壊が最も強くがん細胞の生存を阻害した。WEE1 は、ARID1A 変異のある耐性細胞により強い効果を示した。耐性細胞をマウス髄腔内に移植したモデルでの実験において、WEE1 阻害薬とオシメルチニブの併用治療により、腫瘍を抑制した。ARID1A 変異細胞では、DNA 修復機能が低下することで WEE1 阻害に対して脆弱となり、細胞死が強く促進されると考えられた。

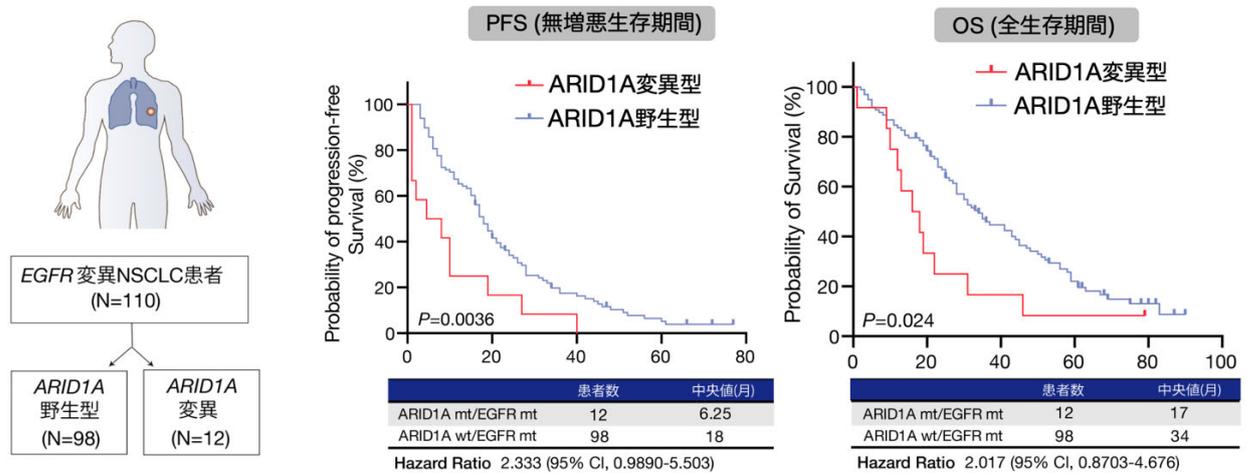


図 3: EGFR 変異肺癌患者さん 110 例の臨床データを解析したところ、12 例で ARID1A 変異が検出された。ARID1A 変異を有する患者さんでは、オシメルチニブ治療後の無増悪生存期間 (PFS) と全生存期間 (OS) が有意に短く、予後不良であった。

【掲載論文】

雑誌名 : *Journal of Thoracic Oncology*

論文名 : Targeting WEE1 to overcome *ARID1A* mutation-driven osimertinib resistance in *EGFR*-mutant lung cancer

(WEE1 を標的とした治療は EGFR 変異肺癌の ARID1A 変異によるオシメルチニブ耐性を克服する)

著者名 : Koji Fukuda, Shigeki Nanjo, Shinji Takeuchi, Turja Chakrabarti, Tyiesha Brown, Sharon Wesley Dev Sahadevan, Sachiko Arai, Shigeki Sato, Hiroshi Kotani, Akihiro Nishiyama, Hiroyuki Sakaguchi, Koshiro Ohtsubo, Hiroaki Taniguchi, Collin M. Blakely, Trevor G. Bivona, Seiji Yano

(福田康二、南條成輝、竹内伸司、Turja Chakrabarti、Tyiesha Brown、Sharon Wesley Dev Sahadeva、新井祥子、佐藤成樹、小谷浩、西山明宏、坂口裕之、大坪公士郎、谷口博昭、Collin M. Blakely、Trevor G. Bivon、矢野聖二)

掲載日時 : 2025 年 6 月 13 日にオンライン版に掲載

DOI : 10.1016/j.jtho.2025.06.007

【用語解説】

※1 EGFR

Epidermal Growth Factor Receptor（上皮成長因子受容体）の略称。細胞表面に存在し、細胞の増殖や分化を制御する。肺がんではEGFRの遺伝子に変異し、細胞が異常な増殖を引き起こすことでがん化することが知られている。

※2 ARID1A

クロマチンの構造を調節し、細胞内の遺伝子発現を調整する役割を持つタンパク質。がんを抑える働きを持つことが知られており、この遺伝子が壊れるとがんが進行する原因になります。

※3 WEE1

細胞周期を調節するタンパク質。細胞が分裂する時の「ブレーキ」役を果たし、DNAが損傷を受けたときに修復するための時間を生み出す役割を担っている。WEE1が正常に機能しない場合、損傷を受けたDNAが修復されずに分裂を続けることがあり、結果として細胞は死滅する。

※4 オシメルチニブ

EGFR 遺伝子変異を持つ肺がんに対する効果的な分子標的薬。高い抗腫瘍効果を持つが、長期間使用すると薬に対してがんが耐性を持つことが問題となっている。

【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 助教

福田 康二（ふくだ こうじ）

TEL：076-265-2794

E-mail：kfukuda@staff.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

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

松村 晃（まつむら あきら）

TEL：076-234-6858

E-mail：y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp