

肺癌細胞が分子標的薬へ耐性化する仕組みを解明

金沢大学は、日本人の非小細胞肺癌患者の5%程度を占める ALK 肺癌において分子標的薬にさらされた肺癌細胞が遺伝子変異および上皮間葉転換を起こすことで、薬剤に対して耐性を獲得することを初めて明らかにした。

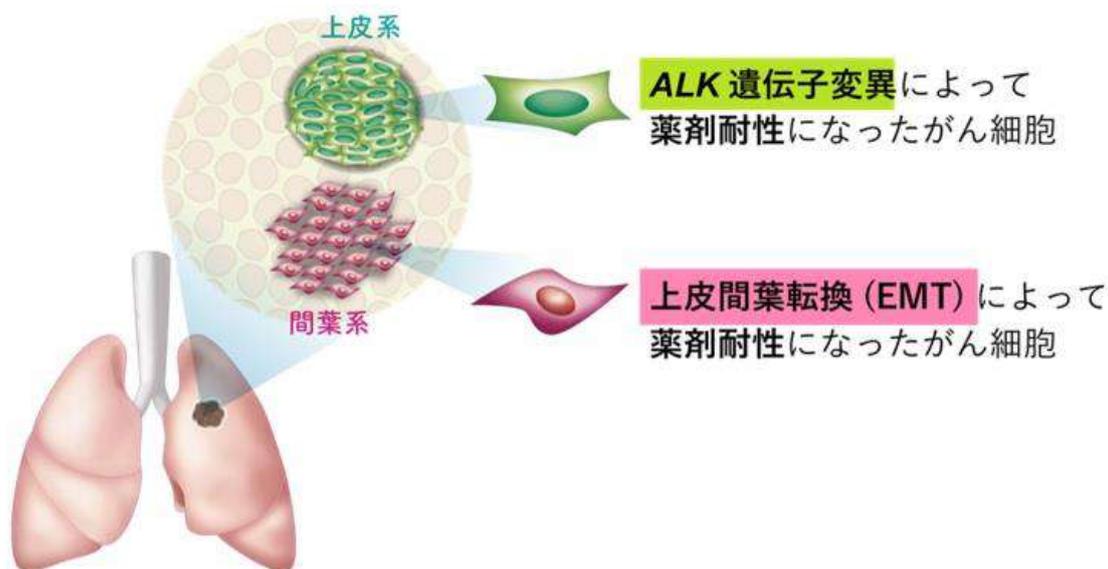


図 1.分子標的薬に耐性になった ALK 肺癌患者の腫瘍組織において、ALK 遺伝子変異による耐性部位と、上皮間葉転換による耐性部位がそれぞれ存在する。

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薬剤に対して耐性化することで薬剤の効力が失われ、再発することが問題だった。特に、細胞が形質転換する上皮間葉転換は、がんの浸潤や転移と密接な関係があることから、これに起因する薬剤耐性獲得メカニズムを明らかにすることは、がん治療法の発展に重要である。

金沢大学は、ALK 肺癌患者の腫瘍組織を解析した結果、遺伝子変異が起こっている領域と上皮間葉転換が起こっている領域の両方が独立して存在することを発見し、分子標的薬にさらされた腫瘍細胞が遺伝子変異と上皮間葉転換の2つの異なるメカニズムによって薬に耐性化することを解明した。

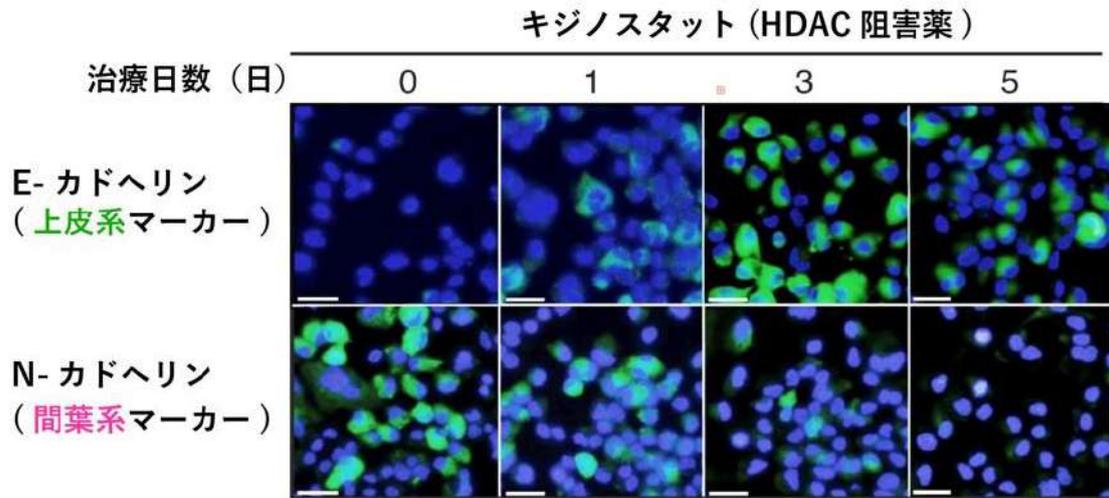


図 2.分子標的薬に耐性になった ALK 肺がん細胞において、キジノスタットで治療することで上皮系の回復を確認した。(上皮系マーカーが上昇、間葉系マーカーが低下)

さらに、がん細胞は遺伝子発現を制御するマイクロ RNA のうち miR-200c の発現を低下させることで上皮系から間葉系へと形質を変化させ、分子標的薬へ耐性化していることを突き止めた。そこで、動物実験において miR-200c の発現を上昇させる薬剤である HDAC (ヒストン脱アセチル化酵素) 阻害薬 (※4) の一種キジノスタットで治療した後に分子標的薬を投与することで、腫瘍細胞を間葉系から上皮系へと戻し、分子標的薬への耐性を克服することに成功した。

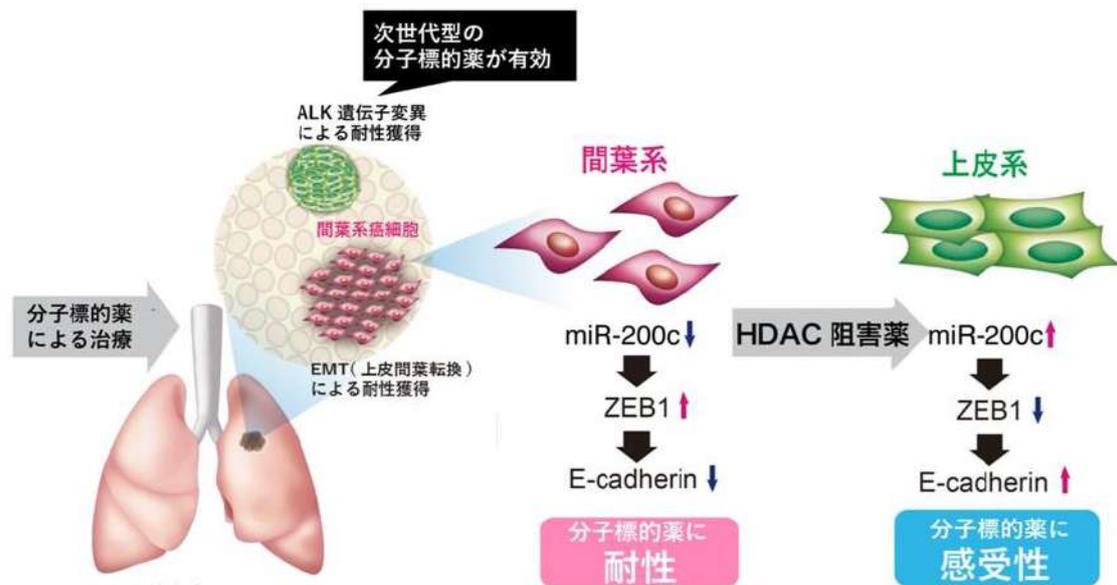


図 3.HDAC 阻害薬で治療すると、miR-200c の発現上昇により間葉系のがん細胞は上皮系へと戻り、分子標的薬へ感受化できる。

本研究成果は、分子標的薬の効果が得られなくなった ALK 肺がん患者の治療法の確立につながるものと期待される。本研究成果は、2019 年 2 月 8 日に米国科学誌「Cancer Research」のオンライン版に掲載された。

文 JST 客观日本编辑部

日文发布原文 <https://www.kanazawa-u.ac.jp/rd/64395>