

肺がん細胞が分子標的薬から生き延びるメカニズムを解明

金沢大学、京都府立医科大学、長崎大学病院は、分子標的薬にさらされた肺がん細胞が AXL (アクセル) というタンパク質を使って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生き残り、再発することが問題でした。

本研究グループは、EGFR 変異肺がんにおいて、分子標的薬にさらされた腫瘍細胞の一部が生き残るメカニズムを解明しました。さらに、動物実験で AXL 阻害薬と分子標的薬の併用で肺がん細胞をほぼ死滅させ、再発を著明に遅らせる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。

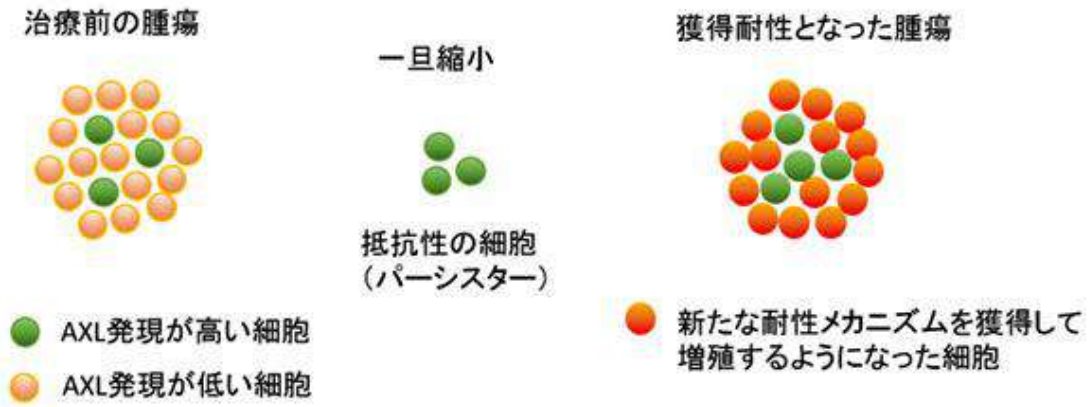
本研究成果は、2019 年 1 月 16 日に英国科学誌「Nature Communications」のオンライン版に掲載されました。



【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。黄色い丸は肺がんの腫瘍を示す

本研究では、EGFR 変異肺がんにおいて、新世代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生き残るメカニズムを解明しました (図 2)。

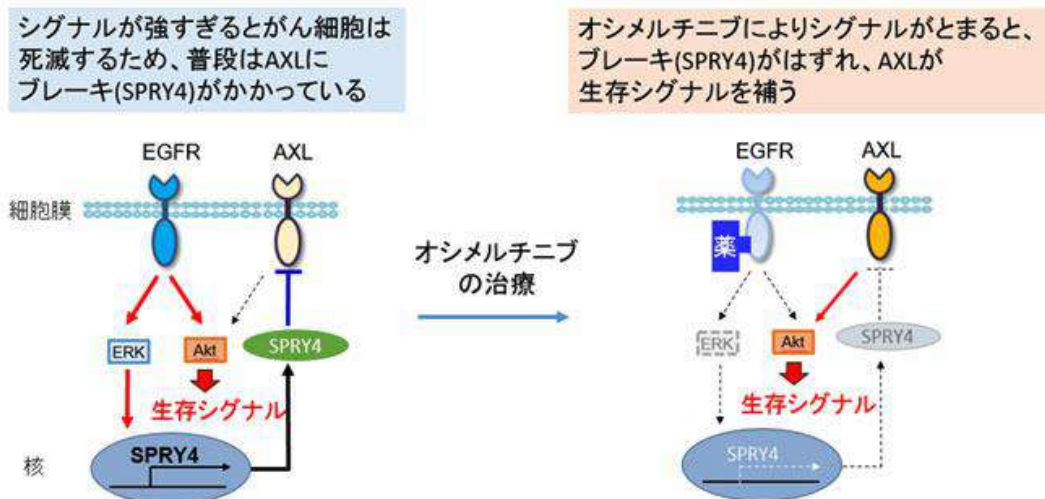
新世代分子標的薬(オシメルチニブ)の治療



【図2】 AXL を発現しているがん細胞がパーシスターとして生き残る

がん細胞は、変異した EGFR タンパク質からの生存シグナルにより増殖していますが、そのシグナルがあまりにも強すぎると逆に死んでしまうため、AXL (アクセル) というタンパク質にブレーキ (SPRY4) がかけられています。

しかし、新世代分子標的薬オシメルチニブにさらされた時には、EGFR タンパク質からの生存シグナルが抑制されることで SPRY4 によるブレーキがはずれるため、AXL が活性化されてがん細胞が生き延びるための生存シグナルを補うことで一部のがん細胞がパーシスター (抵抗性細胞) として生き残ることを明らかにしました (図3)。



【図3】 オシメルチニブにより生存シグナルがオフになると、ブレーキがはずれ AXL が生存シグナルを補う

さらに、動物実験などで AXL 阻害薬を新世代分子標的薬と併用すると、がん細胞をほぼ死滅させ再発を著明に遅らせることを発見しました。

文 JST 客观日本编辑部

日文发布全文 https://www.amed.go.jp/news/release_20190116.html