



非小細胞肺癌治療薬ゲフィチニブ 耐性を誘導する原因分子を特定 ～EGFR 標的分子薬耐性克服へ期待～

平成 22 年 12 月 17 日

九州大学大学院薬学研究院創薬腫瘍科学分野の小野教授らの研究グループは、（久留米大学の鹿毛教授らの研究グループ、産業医科大学の河野教授・第二外科の浦本講師らの研究グループとの共同研究で）非小細胞肺癌の治療に用いられている上皮増殖因子（EGF）受容体標的薬ゲフィチニブの獲得耐性のメカニズムの一つとして、がん抑制因子 PTEN とその転写因子 EGR1 の関与について明らかにしました。この研究成果によって、日本におけるがんの標的分子治療薬研究が一層進展すること、さらに将来、EGFR やその他の増殖因子受容体を標的とする治療できる新薬開発に繋がる可能性が期待されます。

この研究は、文部科学省・科学研究費補助金の支援のもとで行われました。この研究成果は、国際科学誌「Cancer Research」に 2010 年 11 月 1 日に発表されました。

論文名

Loss of PTEN expression by blocking nuclear translocation of EGR1 in gefitinib-resistant lung cancer cells harboring epidermal growth factor receptor-activating mutations. *Cancer Res.* 70: 8715-8725, 2010.

研究の背景

ゲフィチニブ（商品名：イレッサ®）は上皮成長因子受容体（EGFR）のチロシンキナーゼを阻害する分子標的薬であり、手術不能又は再発非小細胞肺癌に適用を有する。EGFRのATP結合部位にATPと競合的に結合してEGFRの自己リン酸化を阻害することにより、下流へのシグナル伝達を遮断し細胞の増殖・分化や血管新生などを抑制する薬として開発された。特にEGFRのエキソン 19 の欠損変異（delE746-A750）やエキソン 21 の点変異（L858R）を有する患者に高い奏効がみられているが、ゲフィチニブに対する耐性獲得が重大な問題となっている。現在、耐性獲得の機序として 2 次変異（主にT790M）の獲得やc-Metの増幅、HGFの発現亢進が明らかとなっているがこれら以外のメカニズムの解明が急がれている。本研究ではゲフィチニブに対する耐性獲得の新たなメカニズムを明らかにするために、EGFRのエキソン 19 に欠損変異を有する肺癌細胞からゲフィチニブ耐性株を単離し、この耐性株よりゲフィチニブ感受性復帰変異株を単離して耐性メカニズムの検討を行った。

研究の成果

ゲフィチニブに高い感受性をもつ肺癌細胞株(PC-9 cell)をゲフィチニブ含有培地で長期間培養することで、200倍から300倍の耐性をもった耐性株を樹立しその耐性メカニズムを解析した。

その結果、ゲフィチニブ耐性株においてがん抑制因子PTENのタンパクレベル・mRNAレベルの発現低下とそれに伴う下流シグナルの活性化、PTENの転写因子であるEGR1の核内移行阻害を明らかにした。またsiRNAを用いてPTENをノックダウンすることでゲフィチニブに対する耐性が誘導されることがわかった。ゲフィチニブ治療を受け、耐性を獲得した一部の肺癌患者の癌組織においてもPTENの減少が起こっていることを明らかにした。(修士2年 山本千鶴子)

研究成果の意義

ゲフィチニブ耐性の新たなメカニズムとしてPTENの発現低下や転写因子EGR1の核内移行阻害が明らかとなった。今回の研究結果からPTENの発現変化やEGR1の核内移行は、EGFR標的治療や予後の新たなバイオマーカーとしての活用が期待できる。

お問い合わせ先

九州大学大学院薬学研究院創薬腫瘍科学分野教授 小野 眞弓

電話：092-642-6296

メールアドレス：mono@phar.kyushu-u.ac.jp