

# News Release



金沢大学  
KANAZAWA  
UNIVERSITY

NanoLSI  
WPI KANAZAWA UNIVERSITY



令和2年1月22日

各報道機関文教担当記者 殿

## 中枢神経系転移での分子標的薬耐性のメカニズムを解明 - 他の分子標的薬併用で耐性を克服 -

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，新井祥子特任助手と医薬保健研究域医学系の中田光俊教授らの共同研究チームは，中枢神経系に転移（※1）したがん細胞がアンフィレグリン（※2）という増殖因子を出して分子標的薬（※3）の治療から逃れることを初めて明らかにしました。

最近の分子標的薬は，脳や髄腔などの中枢神経系にも到達してがんを抑制しますが，中枢神経系に転移したがんは他の臓器の中に転移したがんと比べて耐性化しやすいことが問題となっています。

本研究では，中枢神経系転移を起こしやすい ALK 肺がんのモデルを用いて，髄腔に転移したがんが自ら増殖因子を作ることにより分子標的薬に耐性となることを発見しました。また，この耐性は，増殖因子の働きを抑える別の分子標的薬を併用することで克服できることを明らかにしました。

本研究成果は，中枢神経系に転移したがんの治療成績向上につながるものと期待されます。本研究は，慶應義塾大学，がん研究会，兵庫県立がんセンター，長崎大学，大阪国際がんセンター，神戸市立医療センター中央市民病院，華南理工大学，島津製作所との共同研究により行われました。

本研究成果は，2020年1月21日に米国科学誌『*Journal of Thoracic Oncology*』のオンライン版に掲載されました。

## 【研究の背景】

EML4-ALK 融合遺伝子 (※4) を有する肺がん (ALK 肺がん) は、他の肺がんと比べて脳転移や髄膜がん腫症と呼ばれる中枢神経系転移を起こしやすいことが知られています。ALK 肺がんは ALK 阻害薬 (※5) であるアレクチニブ (※6) がよく効き、中枢神経系転移にも最初はよく効きます。しかし、20~30%の ALK 肺がん患者では、治療中に他の臓器への転移は抑えられているのに、中枢神経系転移が耐性となります。中枢神経系転移は、急激に頭痛や麻痺などの神経症状を引き起こして患者の状態を悪化させ、有効な治療がないことから、大きな問題となっています (図 1)。

## 【研究成果の概要】

本研究では、ALK 肺がん細胞株を髄腔に移植したマウスを 90 日間にわたってアレクチニブで治療し、耐性となった ALK 肺がん細胞株を樹立しました (図 2)。

この耐性株の詳細な解析により、耐性株は上皮成長因子受容体 (EGFR) に結合する増殖因子の一つであるアンフィレグリンを多く産生し、EGFR から生存シグナルを補うことで耐性化したことが判明しました。この耐性株は、アレクチニブに耐性を示すだけでなく、日本で ALK 肺がん保険適用されている 4 種類全ての ALK 阻害薬に交叉耐性 (※7) を示しました (図 3)。さらに、耐性株では、マイクロ RNA-449a (※8) というアンフィレグリンの産生を抑制する物質が低下しており、この結果アンフィレグリンが多く産生されることも分かりました (図 4)。

また、EGFR 変異を有する肺がん (EGFR 変異肺がん) に保険適用されている EGFR 阻害薬 (※9) を併用するとアレクチニブ耐性が克服できることを、培養細胞系のみならず、髄腔に ALK 肺がん細胞株を移植したマウスモデルにおいても明らかにしました。特に、最も新しい EGFR 阻害薬であるオシメルチニブは、脳脊髄腔の病変によく移行し (図 5)、アレクチニブに耐性となったがん細胞の広がり強く抑制しました (図 6)。

さらに、ALK 阻害薬に対し髄膜がん腫症が耐性化してしまった ALK 肺がん患者の髄液 (※10) 中には、他のがん患者の髄液よりもはるかに高い濃度のアンフィレグリンが検出されました。

以上より、アンフィレグリンが ALK 肺がんの髄膜がん腫症におけるアレクチニブ耐性の原因となること、アレクチニブと EGFR 阻害薬を併用することで耐性が克服できることが明らかになりました。

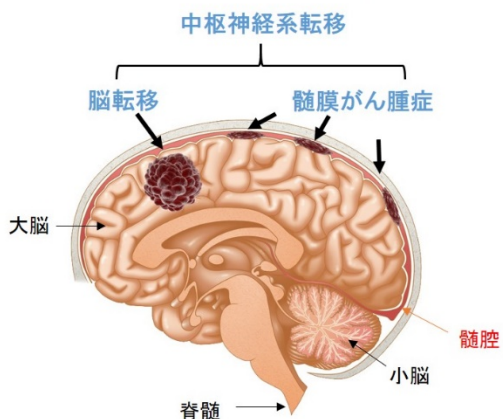
## 【今後の展開】

本研究成果により、がん細胞が生き残るために作り出す増殖因子を抑制する薬剤を併用することで、中枢神経系に転移したがんに対する分子標的薬による治療成績向上につながるものと期待されます。

今後は、中枢神経系転移のアンフィレグリン産生が原因で分子標的薬耐性になる肺がん患者の割合を明らかにし、アンフィレグリンの働きを抑制する薬剤を併用した臨床試験につなげたいと考えています。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業、金沢大学がん進展制御研究所共同研究事業等の支援を受けて実施されました。

A 中枢神経系転移と脳転移/髄膜がん腫症の関係



B MRI画像

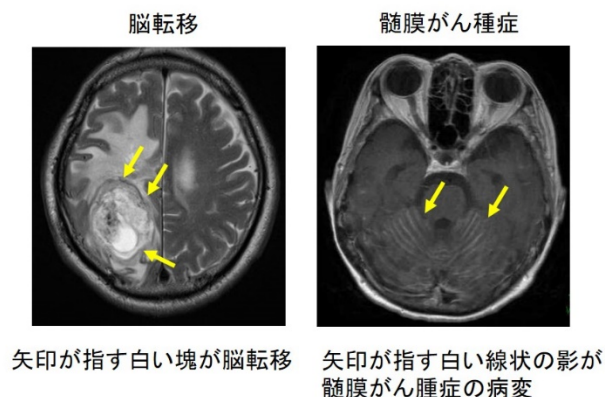


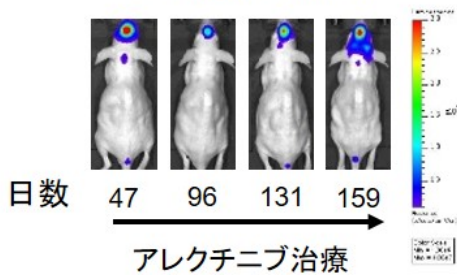
図 1. 中枢神経系転移とその MRI 画像

A925L PE3 : EML4-ALK 肺がん細胞株

マウスへの髄腔移植



In vivoイメージングによる  
がん細胞の広がり



がん細胞の広がりを  
数値で定量化

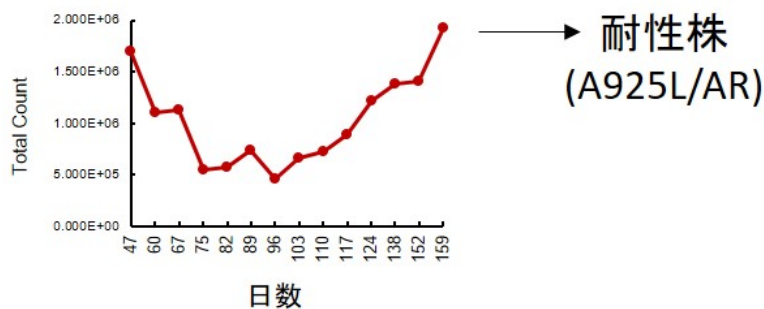


図 2. アレクチニブ耐性 EML4-ALK 肺がん細胞株 (A925L/AR) を樹立

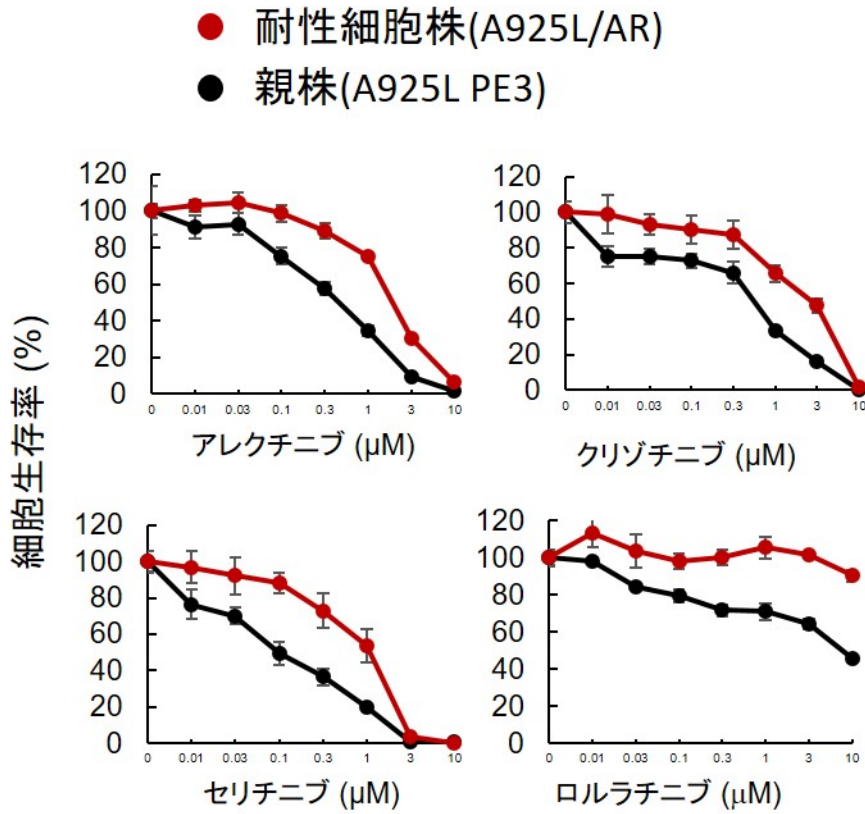


図 3. 耐性株 (A925L/AR) は他の ALK 阻害薬にも交叉耐性を示す

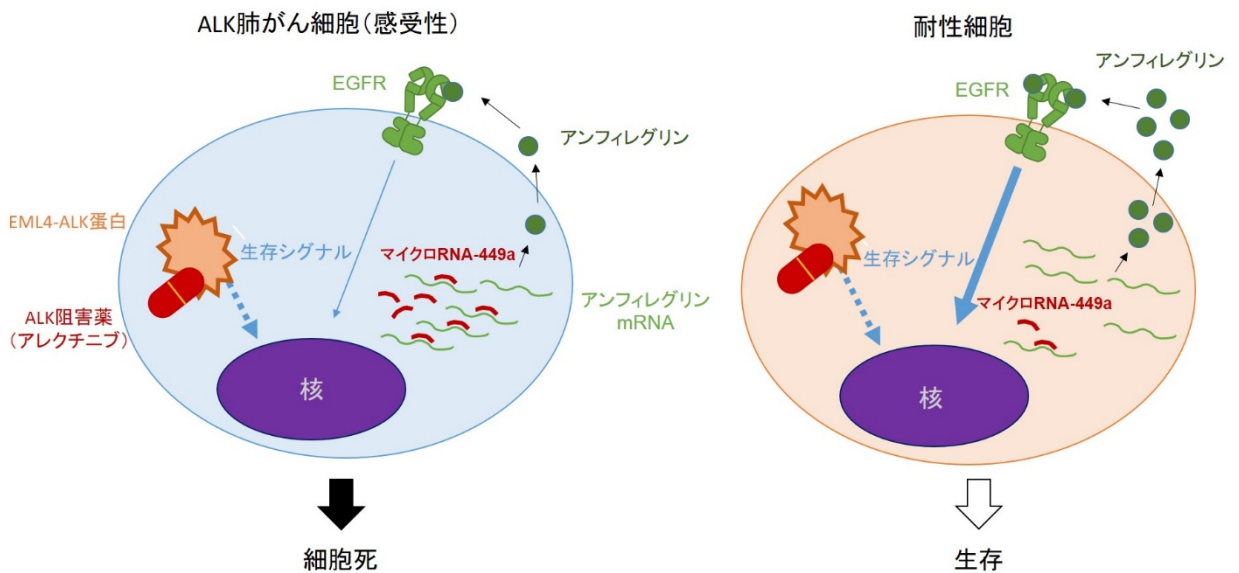
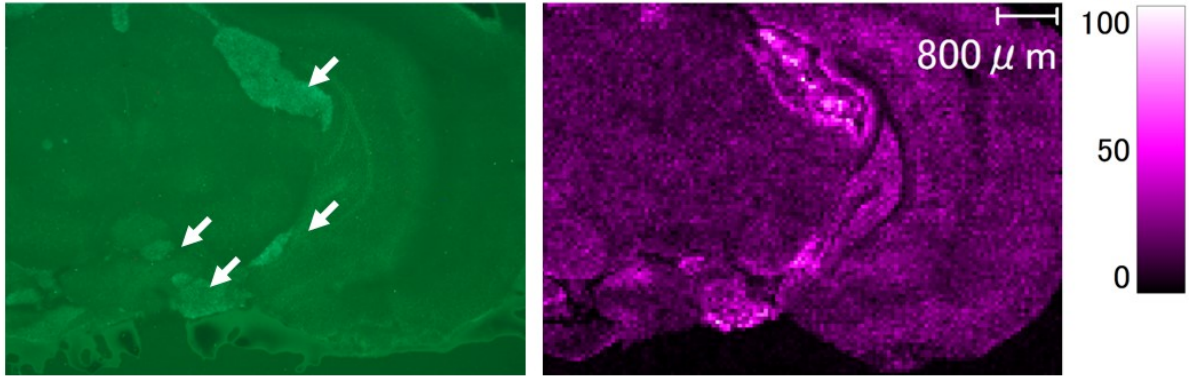


図 4.

耐性株ではマイクロ RNA 449a の発現が低下し、アンフィレグリンの発現が上昇する結果、EGFR を活性化してアレクチニブに耐性化

腫瘍の局在  
(蛍光)

オシメルチニブの分布  
(MS イメージング:分子量500.28)



矢印: 髄腔に転移した腫瘍 明るい紫色: オシメルチニブ  
島津製作所との共同研究として撮影

図 5. EGFR 阻害薬の髄膜転移への移行性

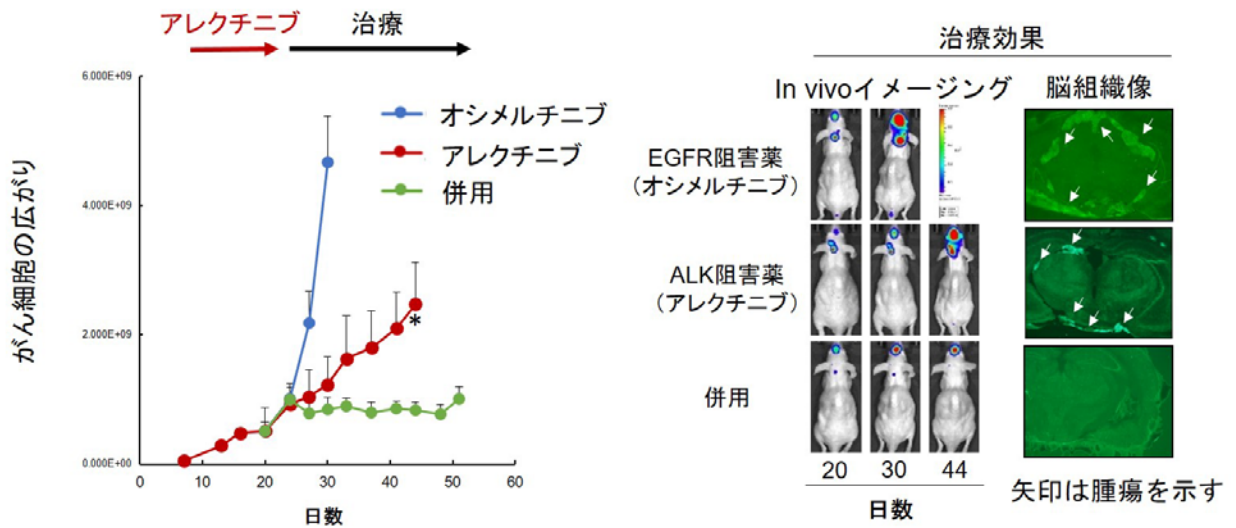


図 6. EGFR 阻害薬の併用で髄膜がん腫症モデルのアレクチニブ耐性を克服

## 【掲載論文】

雑誌名：Journal of Thoracic Oncology

論文名：Osimertinib overcomes alectinib resistance caused by amphiregulin in a leptomeningeal carcinomatosis model of ALK-rearranged lung cancer

(オシメルチニブは ALK 融合遺伝子陽性肺がんの髄膜がん腫症モデルにおいてアンフィレグリンにより惹起されたアレクチニブ耐性を克服する)

著者名：Sachiko Arai, Shinji Takeuchi, Koji Fukuda, Hirokazu Taniguchi, Akihiro Nishiyama, Azusa Tanimoto, Miyako Satouchi, Kaname Yamashita, Koshiro Ohtsubo, Shigeki Nanjo, Toru Kumagai, Ryohei Katayama, Makoto Nishio, Mei-mei Zheng, Yi-Long Wu, Hiroshi Nishihara, Takushi Yamamoto, Mitsutoshi Nakada, Seiji Yano

(新井祥子, 竹内伸司, 福田康二, 谷口寛和, 西山明宏, 谷本梓, 里内美弥子, 山下要, 大坪公士郎, 南條成輝, 熊谷融, 片山量平, 西尾誠, Zheng MM, Wu YL, 西原広史, 山本卓志, 中田光俊, 矢野聖二)

掲載日時：2020年1月21日にオンライン版に掲載

DOI：10.1016/j.jtho.2020.01.001

## 【用語解説】

### ※1 中枢神経系転移

大脳や小脳の中に転移病巣ができる脳転移と、脳や脊髄を取り囲んでいる脳脊髄髄腔にがん細胞がばらまかれて広がる（播種する）髄膜がん腫症がある。

### ※2 アンフィレグリン

252個のアミノ酸から成るタンパク質で、EGFRに結合することで活性化しがん細胞の増殖を促進する作用などが知られている。

### ※3 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。

### ※4 EML4-ALK 融合遺伝子

第2染色体に存在するEML4遺伝子の一部と、同じく第2染色体に存在するALK遺伝子の一部が融合することにより生じる異常な遺伝子で、肺がん発生の原因となる。肺がんの約3%に検出される。

#### ※5 ALK 阻害薬

ALK (未分化リンパ腫キナーゼ) のキナーゼ活性を抑制する分子標的薬である。現在、日本ではクリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ、ロルラチニブの 4 種類が ALK 肺がん保険適用されている。

#### ※6 アレクチニブ

第 2 世代の ALK 阻害薬であり、切除不能の ALK 肺がんの第一選択薬である。中枢神経系の薬剤移行に優れているが、20~30%の患者で中枢神経系転移が耐性を起こし再発する。

#### ※7 交叉耐性

生体や微生物に対して薬物を長期投与した際、投与開始時と同量を与えてもはじめと同様の効果が得られなくなり、当初の効果をj得るために投与量を増加する必要が生じる現象を耐性という。ある薬物に対して耐性が形成された時に、その薬物と類似の構造や作用を有する他の薬物に対しても耐性が生じることを交叉耐性という。

#### ※8 マイクロ RNA

21-25 塩基 (nt) 長の 1 本鎖 RNA 分子であり真核生物において遺伝子の転写後発現調節に関与する。ヒトゲノムには 1000 以上のマイクロ RNA がコードされていると考えられている。マイクロ RNA-449a には多彩な機能があるが、アンフィレグリンの発現を抑制する機能も知られている。

#### ※9 EGFR 阻害薬

EGFR のチロシンキナーゼを阻害する分子標的薬で、現在日本では EGFR 変異肺がんに対しゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、ダコミチニブ、オシメルチニブの 5 種類が保険適用されている。この中でオシメルチニブは、正常の EGFR にはあまり作用せず変異のある EGFR を選択的に抑制し、中枢神経系転移への移行性も高いことが知られ、切除不能 EGFR 変異肺がんの第一選択薬になっている。

#### ※10 髄液

脳脊髄腔に存在する体液で、脳や脊髄を衝撃から守る役割をしている。脳脊髄腔にがん細胞が播種すると、がん細胞から出される物質の濃度が上昇する。腰椎の間から針を刺すことで髄液を採取することができ、がん細胞を検出することで髄膜がん腫症の診断を行う。髄液中のがん細胞由来物質の濃度を測定することで、播種したがん細胞の性状を調べることができる。

-----  
**【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

■ 広報担当

金沢大学総務部広報室広報係

嘉信 由紀 (かしん ゆき)

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

永平 智子 (ながひら ともこ)

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