

## 分子標的薬耐性のメカニズムと克服

金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科

教授 矢野聖二

わが国の死亡原因の第 1 位である悪性新生物（がん）に対し、30 種類近くの分子標的薬が認可され、日常臨床においても様々ながん腫で一定期間病勢の制御が得られるようになった。いまや分子標的薬は肺癌治療に欠かせない新たな治療モダリティーになっている。

悪性新生物の中で死亡数第 1 位の肺癌に対しては、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（ゲフィチニブ、エルロチニブ、ジオトリフ）や血管新生阻害薬（ベバシズマブ）に加え、2012 年には肺腺がんの約 5%にみられる ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対し ALK 阻害薬（クリゾチニブ）が認可され、それぞれ適応のある症例において無増悪生存期間の延長効果や生存期間の延長効果が示されている。しかし一方では、肺癌は分子標的薬に対しても最終的には初期耐性あるいは獲得耐性により増悪してしまうことから、治療成績の更なる向上のためには分子標的薬耐性の克服が必要不可欠である。近年、EGFR 遺伝子変異を有する症例の EGFR チロシンキナーゼ阻害薬耐性や EML4-ALK 融合遺伝子を有する症例の ALK 阻害薬耐性のメカニズムは、驚くべきスピードで解明されてきている。

EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の耐性機構としては、EGFR 遺伝子のゲートキーパー変異（T790M 二次的遺伝子変異）や、Met 遺伝子増幅や HGF 過剰発現による側副耐性シグナルの活性化、がん細胞の上皮間葉移行 (EMT) 形質の獲得などが明らかにされた。さらに、ALK 阻害薬の耐性機構として、ALK 遺伝子のゲートキーパー変異 (L1196M) や ALK 遺伝子増幅なども報告されている。耐性克服薬として、変異型 EGFR 選択的阻害薬やより活性の高い ALK 阻害薬、HGF90 阻害薬などが創薬され、すでに国内外で臨床試験も行われている。

新たな初期耐性機構として、近年 BIM 遺伝子多型による EGFR-TKI 耐性が報告された。BIM は EGFR 変異肺癌のアポトーシス誘導に必須の蛋白質で、その多型は東アジア人特異的に 13% 程度の個体にみられる。EGFR 変異肺癌細胞は個体が有している BIM 遺伝子多型の結果 BIM 蛋白質発現が低下し EGFR-TKI に耐性となるが、我々はヒストン脱アセチル化酵素阻害薬（ボリノスタット）の併用により BIM 蛋白質発現を回復させ、耐性を解除できることを見出した。これらの成果を基に、「BIM 遺伝子多型に起因する EGFR 変異肺癌の EGFR チロシンキナーゼ阻害薬耐性をボリノスタット併用で克服する研究」として平成 25 年度より厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）を獲得し、多施設共同臨床第 1 相試験を医師主導治験（中部先端医療開発円環コンソーシアムの支援を受ける）として実施するための準備を行っている。

本セミナーでは、このような肺癌の分子標的薬耐性の分子機構や耐性克服薬についてオーバービューしたい。

## 略歴

- 1990年3月 徳島大学医学部医学科卒業
- 1990年6月 徳島大学医学部第三内科入局
- 1995年3月 徳島大学大学院医学研究科博士課程（内科系）修了
- 1997年1月 徳島大学医学部第三内科助手
- 1997年9月 テキサス大学 MD アンダーソンがんセンター  
がん生物学（Prof. Isaiah J. Fidler）
- 2000年10月 徳島大学医学部・歯学部附属病院講師（呼吸器・膠原病内科）
- 2007年 4月 金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍内科 教授  
金沢大学附属病院 がん高度先進治療センター長（兼務）
- 2012年 4月 金沢大学附属病院 外来化学療法室長（兼務）