

平成 28 年 1 月 5 日

肺がんの治療抵抗性克服に道を拓く

名古屋大学医学系研究科（研究科長・高橋雅英）分子腫瘍学分野の高橋隆（たかはしかし）教授、山口知也（やまぐちともや）特任助教らの研究グループは、肺腺がんの細胞膜において、50-100 ミクロン程度の微小な陥凹であるカベオラという構造を維持するのに、ROR1 が必須であることを明らかにしました。

カベオラには、EGFR や他の重要な受容体型チロシンキナーゼ（酵素）が集まっており、生存シグナルを伝達しています。カベオラが形成されないように ROR1 を抑制すると、二重に変異した EGFR や EGFR の肩代わりをする他の受容体型チロシンキナーゼは、生存シグナルを伝達することができなくなり、EGFR 阻害剤による治療に抵抗性を獲得した肺腺がんの増殖を抑制できます。

肺腺がんに対して、イレッサやタルセバなどの上皮成長因子受容体（EGFR）阻害剤は、当初は非常に有効ですが、治療抵抗性（耐性）を獲得することが臨床上の課題となっています。耐性獲得の機序は多岐に渡っており、対応策はモグラ叩きの様相を呈していますが、研究グループは、2012 年に ROR1 という受容体型チロシンキナーゼが、肺腺がん細胞の生死を決する“アキレス腱”であることを報告しましたが、本研究結果により、イレッサやタルセバなどの EGFR 阻害薬に対する治療抵抗性に対しては、ROR1 を分子標的とすれば、モグラ叩きマシンの電源コンセントを抜く如くに一網打尽に対応できます。

肺がんは、我が国におけるがん死亡原因の第一位で、そのなかでも肺腺がんは日本を始めとする先進諸国で増加傾向にあり、優に過半を占めています。

本研究により、ROR1 の機能を阻害する分子標的薬の開発の重要性が示され、その実現は極めて予後の悪い肺腺がんの革新的な治療法の実現に結びつくものと期待されます。

本研究成果は、英国科学誌「ネイチャー・コミュニケーションズ（Nature Communications）」（英国時間 2016 年 1 月 4 日付の電子版）に掲載されました。

肺がんの治療抵抗性克服に道を拓く

【ポイント】

- 肺腺がん細胞の生存シグナルを担う “アキレス腱” として発見した ROR1 という分子が、肺腺がんの分子標的薬であるイレッサやタルセバに耐性を獲得する際の鍵を握っていることが分かりました。
- 肺腺がん治療の耐性獲得機序は多岐に渡るため、その対応策はモグラ叩きの様相を呈しています。ROR1 を分子標的とすれば、モグラ叩きマシンの電源コンセントを抜く如くに一網打尽にできることを示しました。
- 本研究成果に基づいた ROR1 阻害薬の開発は、難治がんの代表例である肺腺がんの新しい治療法の実現につながると期待されます。

【背景】

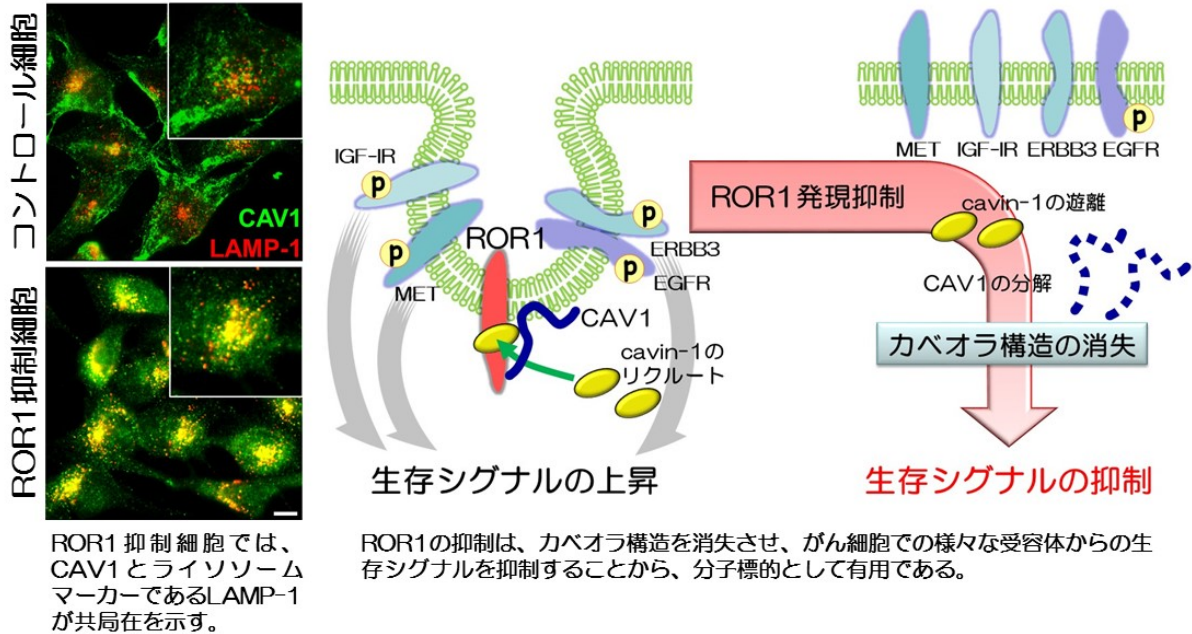
肺がんは、我が国におけるがん死亡原因の第一位であり、一年間に7万人以上が亡くなっています。肺腺がんは、喫煙とは非常に弱い関連性を示す末梢肺から発生する肺がんですが、日本を始めとする先進諸国で依然として増加傾向にあり、今や優にその過半を占めています。本研究グループは、2012年にROR1という受容体型チロシンキナーゼが、肺腺がん細胞の生死を決する“アキレス腱”であり、ROR1の抑制は、変異した上皮成長因子受容体(EGFR)に対するイレッサやタルセバなどの分子標的薬治療に抵抗性を獲得した肺腺がんにも有効なことを報告しましたが、その分子機序は不明なままでした。これらの肺腺がんの分子標的治療薬は当初は有効ですが、いずれ抵抗性を獲得することが臨床上的課題です。その機序は多岐に渡っており、場合によっては同一患者の腫瘍内でさえ複数の分子機序に起因することもあり、その対応策としての新たな分子標的薬の創薬開発やコンビネーションによる治療は、まさにモグラ叩きの様相を呈しています。したがって、ROR1の抑制が分子標的薬に抵抗性を獲得した肺腺がん細胞の増殖を“なぜ”抑えられるのかに関する分子機序の解明が、現状を打破するための新たな治療法の実現を進める上で、喫緊の課題となっていました。

【研究成果】

今回、山口知也特任助教と高橋隆教授らは、ROR1が肺腺がん細胞において、カベオラと呼ばれる50-100ミクロン程度の大きさの細胞膜の微小な陥凹構造の形成に必要なことを明らかにしました。カベオラには、EGFRや他の重要な受容体型チロシンキナーゼ(酵素)が集まっていて、肺腺がんの生存シグナルを伝達しています。そのため、ROR1を抑制してカベオラが形成されないようにすると、イレッサやタルセバに抵抗性を獲得し二重に変異したEGFRや、EGFRの肩代わりをする他の受容体型チロシンキナーゼが生存シグナルを伝達できなくなるために、肺腺がんの増殖を抑制できることが判明しました。

カベオラは生理的に重要であり、それ自身の構成分子を分子標的にすることはでき

ません。一方、ROR1 は正常では発現がほとんど無く、がんでは高い発現をしています。したがって、ROR1 を分子標的とすることによって、がんにおいて特異的にカベオラの形成を阻害し、正常細胞に悪影響を及ぼすことなく、EGFR などの受容体型チロシンキナーゼが伝える生存シグナルを、一網打尽に抑えることができるものと期待されます。



【今後の展開】

対応策がモグラ叩きのような様相を呈しているイレッサやタルセバなどの分子標的薬に対する治療抵抗性に対して、ROR1 を分子標的とすることで、モグラ叩きマシンの電源コンセントを抜く如くの一網打尽に対応できる可能性を示すものです。ROR1 の機能を阻害する分子標的薬の開発の重要性を示すものであり、革新的な治療法の実現に結びつくものと期待されます。一般的に、ROR1 のような受容体型チロシンキナーゼは創薬開発の分子標的に適しているとされていますが、現時点では ROR1 に対し有効な阻害剤はありません。現在、さらに文部科学省ならびに日本医療研究開発機構 (AMED) の「次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム『がんの生存シグナルの維持を担う分子標的に対する革新的阻害剤の開発』」の支援のもとに研究を進めています。

【用語説明】

ROR1: 細胞膜に存在する受容体型チロシンキナーゼの一種。一般的に、受容体型チロシンキナーゼは分子標的薬の創薬開発の対象として極めて適していると考えられている。

分子標的: がんの生存・増殖に重要であって、その機能を阻害することで、治療が可能となる分子。

【発表雑誌】

Yamaguchi T, Lu C, Ida L, Yanagisawa K, Usukura J, Cheng J, Hotta N, Shimada Y, Isomura H, Suzuki M, Fujimoto T, Takahashi T. ROR1 sustains caveolae and survival signaling as a scaffold of cavin-1 and caveolin-1. *Nature Communications* (2015 年 1 月 4 日 オンライン版 日本時間午後 7 時、ロンドン時間午前 10 時) .

【English ver.】

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical/en/res/ResearchTopics/2015/ROR1_20160105en.pdf