

肺癌 に対して EGFR 阻害薬 が 効きにくくなる原因 を明らかに

キーワード： 肺癌、分子標的治療薬、EGFR 阻害薬

【研究成果のポイント】

- ◆ セマフォリン7A^{※1} が肺癌の EGFR 阻害薬^{※2} に対する治療抵抗性の一因であり、セマフォリン7A の発現レベルによって EGFR 阻害薬の治療反応を予測できることを明らかにした。
- ◆ セマフォリン7A の発現レベルが高い治療抵抗性のある肺癌細胞は、EGFR 阻害薬と MEK 阻害薬を併用することによって、より長い治療効果を得られる可能性があることを示した。
- ◆ 今後、肺癌の患者さんにおいてもセマフォリン7A を治療標的とすることで、更なる予後延長や QOL の改善につながることを期待される。

❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科の長友泉 助教、熊ノ郷淳 教授(IFReC 感染症分野兼任)らの研究グループは、**肺癌における EGFR 阻害薬の治療抵抗性にセマフォリン7A が関与していることを見出しました(図)。**

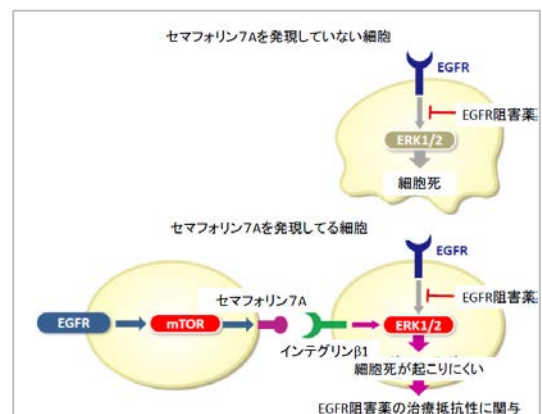
肺癌のうち約 5 割を占める肺腺癌の患者の約半数は、EGFR 遺伝子変異を有し、EGFR 阻害薬という分子標的治療薬(イレッサ、タルセバ、ジオトリフ、タグリッソ)が非常に奏功します。しかし、平均 1-2.5 年でこれらの薬剤がだんだんと効きにくくなり(治療抵抗性が生じ)、患者さんの予後や QOL を著しく低下させます。これらの治療抵抗性が生じる原因としてすでに様々な原因が分かっていますが、治療薬に結びつく症例は限られます。従って、これらの治療抵抗性を克服し、患者さんの予後や QOL を高めることが重要です。

研究グループはまず、CRISPR/CAS9 システムという遺伝子編集システムを用いてセマフォリン7A が発現していない肺癌細胞株を作成し、セマフォリン7A が発現している肺癌細胞株とともに実験を行いました。その結果、**EGFR 阻害薬に長期曝露すると、セマフォリン7A を発現している肺癌細胞では、発現していない肺癌細胞と比較して EGFR 阻害薬に対して治療抵抗性が生じやすいことを示しました。**そのメカニズムとして、**セマフォリン7A がインテグリン $\beta 1$ と結合することで、EGFR シグナルのバイパスシグナルが活性化されることを発見しました。**実際の患者さんの癌細胞においても、**セマフォリン7A の発現が強い人は EGFR 阻害薬の効果が乏しいことがわかり、セマフォリン7A の発現レベルによって EGFR 阻害薬の治療効果を予測できることが示されました。**更には、**セマフォリン7A の発現が高い治療抵抗性のある肺癌細胞は、EGFR 阻害薬と MEK 阻害薬を併用することで、治療効果の上乗せが期待できる可能性を示しました。**

本研究成果は、セマフォリン7A がバイパス経路の活性化を通して EGFR 阻害薬の治療抵抗性の一因となること、及びセマフォリン7A が EGFR 阻害薬で治療している患者のさらなる治療標的として有用であることを示唆しました。

今後、**実際の患者さんにおいてもセマフォリン7A シグナルを治療標的とすることで、肺癌患者の更なる予後延長や QOL の改善につながることを期待されます。**

図:セマフォリン7A が EGFR 阻害薬の治療抵抗性に関与している
セマフォリン7A はインテグリン $\beta 1$ と結合し、EGFR の下流シグナル (MAPK 経路) を活性化させるバイパス経路として作用する。



❖ 研究の背景

肺腺癌は肺癌の一種であり、その患者数は日本人の肺癌全員の半数強を占めます。生存期間は患者さん毎に大きく異なりますが、EGFR 遺伝子に変異が入っている場合、おおよそ2~3年です。EGFR 遺伝子は、正常状態では細胞増殖の指示や、細胞死を抑制する役割を持っています。しかし、この遺伝子に変異が入ると EGFR タンパク質が活性化し、それに伴い異常な細胞増殖を引き起こし、癌につながります。

肺腺癌の患者の約半数は EGFR 遺伝子変異を有しており、EGFR タンパク質の活性を阻害する EGFR 阻害薬(イレッサ、タルセバ、ジオトリフ、タグリッソ)が奏功します。これらの薬剤は副作用も比較的軽度であり、高齢者でも使用が可能な薬とされています。これらの薬剤の使用によって治療効果は得られるのですが、次第にこれらの薬剤の効き目が悪くなり(およそ 1-1.5 年)、癌患者の予後や QOL を著しく低下させます。これらの治療抵抗性の原因としてすでにいくつかの原因が同定されていますが、最終的には EGFR 阻害薬が効かなくなり、QOL が低下し亡くなります。そのため、これらの治療抵抗性の原因を解明することで、新たな治療標的を発見し、治療成績を向上させることが重要と考えられます。

❖ 本研究の成果

本研究グループはまず、EGFR シグナルが活性化することで発現が上昇する遺伝子群にセマフォリン7A があることを見出しました。そして、大阪国際がんセンターと大阪大学医学部附属病院で採取した、一部の肺腺癌患者さんの癌細胞でセマフォリン7A が発現していることを示しました。さらには EGFR の下流シグナルの中で、mTOR シグナルがセマフォリン7A の発現を制御していることを発見しました。

次に、CRISPR/CAS9 システムというゲノム編集技術を用いて、セマフォリン7A を発現しない細胞を作り、一方でレトロウイルスを用いてセマフォリン7A を強制発現させる細胞を作製しました。EGFR 阻害薬投与前では、セマフォリン7A は EGFR 阻害薬に対する治療反応性に関与していませんでした。しかし、EGFR 阻害薬で長期間治療を行うと、セマフォリン7A の発現強度が高い細胞は容易に治療抵抗性になり、セマフォリン7A の発現強度が弱い細胞は治療抵抗性が生じにくいことを示しました。つまり、セマフォリン7A の発現レベルによって治療抵抗性の生じやすさが予測できること、またセマフォリン7A は EGFR 阻害薬依存的に治療抵抗性に関与することがわかりました。動物(マウス)実験でも同様の結果を得ることができました。

大阪国際がんセンターと大阪大学医学部附属病院で得られた肺癌患者の臨床検体においても、セマフォリン7A の高発現群では低発現群に比べて EGFR 阻害薬に対する治療反応性が不良であることを示しました。この治療抵抗性の原因として、セマフォリン7A がインテグリン $\beta 1$ と結合することで、EGFR の代表的下流シグナルである MAPK 経路が活性化される、すなわちバイパス経路として作用することを発見しました(図)。さらには、セマフォリン7A の発現強度が高い治療抵抗性のある細胞では、EGFR 阻害薬と MEK 阻害薬(MAPK 経路の阻害薬)を併用することで、治療効果の上乗せが認められました。

以上より EGFR 遺伝子変異を有する肺癌では、セマフォリン7A が EGFR 阻害薬の治療抵抗性の一因となっており、セマフォリン7A が治療効果予測因子や治療標的となりうることを示しました。

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究によって、セマフォリン7A が EGFR 遺伝子変異陽性肺癌患者の治療効果予測因子となり得ること、及びその治療抵抗性を獲得するメカニズムを明らかにしました。さらに、セマフォリン7A を治療標的とすることで、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌患者の予後を延長出来る可能性があることを示しました。現在、セマフォリン7A シグナルを阻害する薬剤はありませんが、今後はそのような薬剤(セマフォリン7A 抗体など)の開発が望まれます。また、MEK 阻害薬は利用可能であるため、こういった既存薬の活用が期待されます。本研究での細胞及び動物実験による検証を踏まえ、臨床試験による更なる検討に向けた研究の進展が期待されます。

❖ 用語説明

※1 セマフォリン7A

セマフォリン7A は免疫細胞を始めとして様々な細胞上に発現している膜貫通型蛋白質である。インテグリンやプレキシシンを受容体としていることがわかっている。特にマクロファージではインテグリンβファミリーを受容体として、MAPK経路を活性化することが知られている。

※2 EGFR 阻害薬

肺腺癌のうち約半数は EGFR 遺伝子変異陽性である。その患者に対して使用する分子標的治療薬であり、日本ではイレッサ、タルセバ、ジオトリフ、タグリッソが使用できる。

❖ 掲載情報

【雑誌】

JCI insight オンライン (2018年12月20日掲載)。

【タイトル】

Semaphorin 7A promotes EGFR-TKI resistance in EGFR mutant lung adenocarcinoma cells

【著者】

Yuhei Kinehara^{1,2,3}, Izumi Nagatomo^{2,*}, Shohei Koyama^{1,2,3}, Daisuke Ito^{1,2,3}, Satoshi Nojima^{1,3,4}, Ryota Kurebayashi², Yoshimitsu Nakanishi^{1,2,3}, Yasuhiko Suga^{1,2,3}, Yu Nishijima-Futami^{1,2,3}, Akio Osa², Takeshi Nakatani^{1,2,3}, Yasuhiro Kato^{1,2,3}, Masayuki Nishide^{1,2,3}, Yoshitomo Hayama^{1,2,3}, Masayoshi Higashiguchi², Osamu Morimura², Kotaro Miyake², Sujin Kang^{1,3,5}, Toshiyuki Minami^{2,6}, Haruhiko Hirata², Kota Iwahori², Takayuki Takimoto², Hyota Takamatsu^{1,2,3}, Yoshito Takeda², Naoki Hosen^{1,2,7}, Shigenori Hoshino⁸, Yasushi Shintani⁹, Meinoshin Okumura⁹, Toru Kumagai¹⁰, Kazumi Nishino¹⁰, Fumio Imamura¹⁰, Shin-ichi Nakatsuka¹¹, Takashi Kijima^{2,6}, Hiroshi Kida² and Atsushi Kumanogoh^{1,2,3,*} (*責任著者)

【所属】

- 1 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター (IFReC) 感染症態分野
- 2 大阪大学 大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科学
- 3 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED-CREST)
- 4 大阪大学 大学院医学系研究科 病態病理学
- 5 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター (IFReC) 免疫機能制御学
- 6 兵庫医科大学 呼吸器内科
- 7 大阪大学 大学院医学系研究科 癌幹細胞制御学
- 8 彩都友誼会病院 内科
- 9 大阪大学 大学院医学系研究科 呼吸器外科学
- 10 大阪国際がんセンター 呼吸器内科
- 11 大阪国際がんセンター 病理細胞診断科