

要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	谷 哲 夫
主 論 文 題 名 Activation of EGFR bypass signaling by TGF α overexpression induces acquired resistance to alectinib in <i>ALK</i> -translocated lung cancer cells (ALK融合遺伝子陽性肺癌細胞株においてTGF α 過剰発現によるEGFR経路活性化がアレクチニブに対する獲得耐性を誘導する)				
(内容の要旨) 非小細胞肺癌において、EGFR変異やALK融合遺伝子を始めとした多くのドライバーオンコジーンが発見されており、それらに対する分子標的薬が臨床応用されている。ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対しては現在、ALKチロシンキナーゼ阻害薬のクリゾチニブやアレクチニブが使用可能となっている。これらの分子標的薬は治療開始後、非常に優れた効果を有するが、耐性化が起こることが問題となっている。分子標的薬の耐性化メカニズムは大きく分けてチロシンキナーゼ部位の点変異またはバイパス経路の活性化と報告されている。現時点でアレクチニブの耐性化メカニズムは十分に明らかにされていない。 ALK融合遺伝子陽性肺癌細胞株 (H3122) を用いて、アレクチニブの慢性曝露を行うことでアレクチニブ耐性株 (H3122-AR) を作成した。 耐性化メカニズムを明らかにするためにALKチロシンキナーゼ部位のシークエンスを行い、バイパス経路の有無の確認のためにphospho-RTK arrayを行った。 H3122-ARではALKチロシンキナーゼ部位に点変異は認めず、phospho-RTK arrayではH3122-ARはH3122と比較して、EGFRのリン酸化レベルの上昇を認めた。EGFR経路がバイパス経路として機能しているかを確認するためにH3122-ARにおいてEGFRをsiRNAでノックダウンを行ったところ、アレクチニブへの感受性を回復した。またEGFR阻害薬であるafatinibと併用することで同様に感受性を回復し、また下流シグナルの抑制とアポトーシスの誘導を確認した。これらの結果からEGFR経路がバイパス経路として耐性化に寄与していることを明らかにした。EGFR経路が活性化しているメカニズムとしてEGFR変異の有無をEGFRチロシンキナーゼ部位のシークエンスを行ったが、EGFR変異は認めなかった。EGFRのligandをQuantitative-RT-PCRを行ったところH3122-ARはH3122と比較してEGFおよびTGF α の上昇を認めた。それらをsiRNAでノックダウンしたところTGF α のノックダウンではEGFR経路のリン酸化レベルの低下およびアレクチニブへの感受性の回復を認めたことからTGF α の過剰発現がEGFR経路の活性化を引き起こすことを明らかにした。 In vivoにおいて、Xenograft modelを用いてアレクチニブとアフアチニブの併用効果を確認したところ併用療法は腫瘍増殖を抑制し、下流シグナルを抑制することを明らかにした。 これらの結果からTGF α の過剰発現を介したEGFR経路の活性化がアレクチニブ耐性化を引き起こすことが明らかにした。				