

Ability of the Met kinase inhibitor crizotinib and new generation EGFR inhibitors to overcome resistance to EGFR inhibitors

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/40269

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 甲第2390号 氏名 南條 成輝

論文審査担当者 主査 鈴木 健之 印

副査 平尾 敦 印

源 利成 印

学位請求論文

題 名 Ability of the Met kinase inhibitor crizotinib and new generation EGFR inhibitors to overcome resistance to EGFR inhibitors

(Met 阻害薬クリゾチニブと次世代 EGFR 阻害薬による EGFR 阻害薬耐性の克服)

掲載雑誌名 PLOS ONE 雑誌 第8巻第12号 e84700頁

平成25年12月掲載

可逆型の上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) であるゲフィチニブ、エルロチニブは *EGFR* 変異肺癌に対して約 80%と高い奏効率を示す。しかし、約 1 年で獲得耐性が生じることや、約 20%の症例は初期耐性を示すなど、耐性が治療における問題となっている。EGFR-TKI の耐性には、*EGFR-T790M* 変異や *Met* 遺伝子増幅や肝細胞増殖因子 (HGF) 過剰発現など様々な機構が関与している。*T790M* 変異による耐性克服を目的に、不可逆型 EGFR-TKI (アファチニブ) や変異 EGFR 選択的 TKI (WZ4002) などの次世代型 EGFR-TKI が開発されている。一方、*Met* 遺伝子増幅や HGF 過剰発現による耐性には、*Met* 阻害薬併用により耐性を解除できる可能性がある。本研究では、*T790M* 変異、HGF 高発現、*Met* 遺伝子増幅による耐性を克服するため、*Met* 阻害薬クリゾチニブと次世代型 EGFR-TKI 併用の耐性克服効果を検討した。

EGFR 変異肺癌細胞株を用いた *in vitro* での検討において、1) *T790M* 変異を有する H1975 株は、可逆型 EGFR-TKI には耐性であったが、次世代型 EGFR-TKI には高感受性であった。2) H1975 株は、HGF 存在下では次世代型 EGFR-TKI に対しても耐性が誘導されたが、この耐性はクリゾチニブ併用にて解除された。3) *Met* 遺伝子増幅を有する HCC827ER 細胞は、次世代型 EGFR-TKI に耐性を示したが、耐性はクリゾチニブ併用により解除された。さらに、クリゾチニブと次世代型 EGFR-TKI の併用により、EGFR や *Met*、下流に存在する Akt 及び Erk 経路が阻害され、*T790M* 変異と HGF 高発現の共存、あるいは *Met* 遺伝子増幅による耐性を解除しうることが示された。

HGF 遺伝子導入した株 (H1975/HGF) を用いた SCID マウスの皮下移植モデルにおいて、腫瘍は次世代型 EGFR-TKI に耐性を示したが、クリゾチニブの併用により著明に縮小した。採取された腫瘍の解析では、併用治療により EGFR、*Met* や下流の Akt、Erk のリン酸化が抑制されており、腫瘍細胞の増殖抑制やアポトーシスの誘導が確認された。一方で、高用量のアファチニブとクリゾチニブ併用群において、重度の腸粘膜障害が出現し、治療継続が不能となった。したがって、TKI を併用する場合には、用量を慎重に検討する必要があると考えられた。

これらの結果より、*T790M* 変異、HGF 高発現、*Met* 遺伝子増幅による可逆型 EGFR-TKI 耐性は、クリゾチニブと次世代型 EGFR-TKI の併用により克服できる可能性が示されたことから、本研究は肺癌の分子標的治療開発に貢献すると考えられ、学位授与に値すると評価された。