

# Receptor ligand-triggered resistance to alectinib and its circumvention by Hsp90 inhibition in EML4-ALK lung cancer cells

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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/41977">http://hdl.handle.net/2297/41977</a>

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 医博甲第 2452 号 氏名 谷本 梓  
論文審査担当者 主査 鈴木 健之  
副査 中尾 眞二  
源 利成



### 学位請求論文

題 名 ALK 融合遺伝子陽性肺癌においてリガンド依存性バイパスシグナルが Alectinib 耐性を惹起し、Hsp90 阻害薬はその耐性を克服する

掲載雑誌名 Oncotarget 2014 年掲載予定

近年、肺癌において強い癌化能を有する体細胞変異であるドライバー変異が複数報告されている。EML4-ALK 融合遺伝子は第 2 染色体短腕内に微小な逆位が起こることで生じるドライバー変異であり肺癌の 4~5% に認められる。現在第一世代 ALK 阻害薬である Crizotinib が臨床で用いられているが、約一年以内に多くの症例が耐性化する。Crizotinib 耐性化機序の一つに ALK 内のロイシンがメチオニンに置換する二次変異 (L1196M) があり、Alectinib は L1196M 変異を阻害する次世代 ALK 阻害薬である。Alectinib は ALK 肺癌患者を対象とした第 I / II 相試験において高い奏効率と忍容性を認め、2014 年 7 月に製造販売承認された。しかし、Alectinib に対する耐性化の分子機構は未だ不明である。一方、他に ALK 肺癌に対する薬剤として有望視されているのが Heat shock protein 90 (以下 Hsp90) 阻害薬である。Hsp90 は 200 種類以上のタンパク (以下クライアントタンパク) が翻訳後にフォールディングすることを助け、機能を維持する役割を果たす。クライアントタンパクには ALK を含むがんの生存・増殖に関わるタンパク質が多く含まれ、Hsp90 阻害により複数の標的分子が抑えられる。以前我々は EGFR 遺伝子変異肺癌において EGFR 阻害薬に対して HGF によるバイパスシグナルが誘導する耐性を Hsp90 阻害薬である 17-DMAG で克服することを明らかにした。

以上の背景をもとに今回 ALK 肺癌における Alectinib 耐性の分子機構を明らかにするために HGF や EGFR リガンドによるバイパスシグナルで耐性が誘導されるかを検討した。そして、その耐性を Hsp90 阻害薬で克服できるかを検討した。まず ALK 肺癌株である H2228、H3122 を用いて HGF および EGFR リガンドの刺激を受けた細胞株に対する Alectinib の効果を調べた。その結果、HGF および EGFR リガンドにより Alectinib の耐性が誘導されることが明らかとなった。また、HGF を産生する ALK 肺癌細胞株を作成し同様の実験を行ったところ Alectinib への耐性を示した。次に Hsp90 阻害薬がその耐性を克服できるかを検討したところ HGF および EGFR リガンドの paracrine、HGF の autocrine 下においても耐性を抑制した。さらに Alectinib の耐性化における下流のシグナルの発現を Western blotting 法で解析し、Hsp90 阻害薬が HGF および EGFR リガンドの存在下においても ALK、MET、EGFR、AKT の発現を抑制することが示された。17-DMAG が細胞死を誘導しているか確認するためアポトーシスを確認したところ、HGF の存在下においても 17-DMAG はアポトーシスを誘導した。

本研究は、次世代 ALK 阻害薬である Alectinib に対するリガンドが惹起する耐性を Hsp90 阻害薬が克服することを示唆し、ALK 肺癌患者の予後の延長に寄与する可能性を示すもので、学位に値する労作と評価された。