

がん研究奨励賞 (林原・山田賞)



磯崎 英子

略 歴

平成10年4月1日 摂南大学薬学部薬学科 入学
平成14年3月18日 摂南大学薬学部薬学科 卒業
平成14年4月1日 岡山大学医学部附属病院 就職
平成17年3月31日 同上 退職
平成17年4月1日 社会医療法人光生病院 就職
平成18年6月30日 同上 退職
平成18年7月1日 岡山大学医学部・歯学部附属病院 就職
平成23年4月1日 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程 入学
平成25年7月15日 岡山大学病院 退職
現在に至る

研究論文内容要旨

近年、分子標的治療薬の登場により悪性腫瘍、関節リウマチ、クローン病など様々な疾患において、その生存期間や予後は著しく改善されてきた。劇的な効果を示す分子標的治療薬であるが、多くの症例においては一定期間のちに効果の減弱（耐性化）が認められ、その治療効果に限界が生じている。この問題を解決することは、世界的規模で急務とされている。

今回、我々はEML4-ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌において有効な分子標的薬であるALKチロシンキナーゼ阻害剤（アレクチニブ）の耐性機序を解明し、これを克服することに成功した。まず、二種のEML4-ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌細胞株（H2228およびABC-11）にアレクチニブを継続的に曝露することで、耐性株を樹立した。次にMTTアッセイ、ウェスタンブロットティング、PCR、FISH、免疫染色、ELISA、ゼノグラフトモデル等により親株と耐性株を比較し、耐性機構を分析した。各耐性株（H2228/CHRおよびABC-11/CHR）は、それぞれ異なる機序によりアレクチニブに耐性をきたしていた。H2228/CHRではDriver OncogeneであるEML4-ALK融合遺伝子が消失し、ALK阻害剤は無効となっていた。また、代替の生存経路としてIGF1RおよびHER3経路の活性化が認められた。IGF1Rチロシンキナーゼ阻害薬（OSI-906）およびEGFRチロシンキナーゼ阻害剤（エルロチニブ）の併用により、H2228/CHRの増殖を抑制することができた。一方、ABC-11/CHRにおいては、肝細胞増殖因子（HGF）を自己分泌することによって、MET経路が活性化することでアレクチニブに耐性をきたしていた。本耐性機構には、ALKおよびMETを阻害するクリゾチニブが有効であることが*in vitro*および*in vivo*にて証明された。

本研究において、我々は二つの新規アレクチニブ耐性機構を明らかにした。いずれも代替経路が活性化しており、これを遮断することで耐性を克服することができた。今回の結果をもとに我々は、アレクチニブ耐性後のクリゾチニブの有効性を検討する多施設共同の第二相試験を計画し、現在進行中である。本研究成果は、肺癌治療の改善に寄与するものと考えられる。