

論文審査の結果の要旨

Overcoming drug-tolerant cancer cell subpopulations showing AXL activation and epithelial-mesenchymal transition is critical in conquering ALK-positive lung cancer

AXL 陽性肺癌根絶に向けた AXL 活性化および EMT を示す 薬剤耐性癌細胞亜集団の制御

日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野
大学院生 中道 真仁
Oncotarget 2018, 5:9 (43):27242-27255 掲載

ALK 遺伝子転座陽性肺癌は、ALK チロシンキナーゼ阻害剤 (ALK-TKI) に対して劇的な治療効果を示すが、耐性克服が大きな課題である。薬剤耐性メカニズムとして、二次変異やバイパス経路活性化が報告されているが、治療に向けた根本的な新規治療戦略が求められている。申請者は、ALK 遺伝子転座陽性肺癌細胞株 H2228 を用いて、3 種類の ALK-TKI (クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ) に対する ALK-TKI 耐性細胞 (H2228-CRR、H2228-ALR、H2228-CER) を樹立し、薬剤耐性の根幹の解明および ALK 遺伝子転座陽性肺癌根絶に向けた新規治療法を構築することを目的に研究を行った。

ALK-TKI 耐性細胞は、fluorescence in situ hybridization (FISH) にて ALK 融合遺伝子の減少およびウェスタンブロットにて ALK、p-ALK タンパク質発現低下を認め、ALK 非依存的な薬剤耐性癌細胞亜集団であり、上皮間葉移行 (epithelial-mesenchymal transition: EMT) および癌幹細胞の特徴を有していた。ALK-TKI 耐性細胞は、cDNA アレイ解析、リン酸化抗体アレイ解析およびウェスタンブロットにおいて、p-AXL、AXL 活性化を示した。TGF- β 1 刺激による H2228 ALK-TKI 耐性細胞においても、AXL 過剰発現が EMT および ALK-TKI 耐性に関与していた。以上より、AXL 過剰発現が、EMT 変化および ALK-TKI 耐性に関与していることを明らかにした。ALK-TKI 耐性細胞に対し、AXL siRNA、AXL 阻害剤および HSP90 阻害剤にて AXL 発現を抑制したところ、EMT 解除および増殖抑制効果を認めた。H2228-CER を用いたマウスモデルにおいても、セリチニブと HSP90 阻害剤の併用群で高い抗腫瘍効果を認めた。臨床検体を用いた検討では、1 次治療にてクリゾチニブが無効患者における AXL 高発現を免疫染色法にて認め、AXL が ALK-TKI 初期耐性にも関与している可能性が示唆された。以上の結果から、AXL 活性化が ALK-TKI 耐性の根幹であり、ALK-TKI と AXL 阻害剤または HSP90 阻害剤併用は、ALK 陽性肺癌治療に向けての新規治療法になり得ることを示した。

第二次審査では、EMT の定義、他の悪性腫瘍における AXL 発現の意義、他の耐性メカニズム、臨床検体における意義、今後の臨床応用への問題点などに関する幅広い質疑が行われ、いずれも的確な回答が得られた。本研究は、ALK 陽性肺癌治療に向けての新規治療戦略を示した意義ある論文であり、肺癌分子標的治療の発展に寄与するものと考えられた。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。