

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

分子消化器病 (2012.03) 16巻1号:77~80.

【呼吸器病学TOPICS 2012】

腫瘍

肺がんのoncogene addiction:分子標的治療とその耐性

佐々木高明

肺がんの oncogene addiction : 分子標的治療とその耐性

佐々木高明

旭川医科大学病院呼吸器センター

Key words / EGFR 遺伝子変異, ALK 融合遺伝子, 2 次性変異

はじめに

がんは、遺伝子にさまざまな異常が蓄積することによって起こる「遺伝子の疾患」である。次世代シーケンサーによるがんゲノムの包括的解析は、がんの遺伝子異常をより鮮明に示してきた。こういった分子生物学的な研究から、個々のがん細胞は多くの複雑な遺伝子異常をもっていることが明らかになった。ところが、そうしたがん細胞のたった1つのがん遺伝子を不活化すると、その細胞増殖を抑制し細胞を死に追いやることがある。この現象は oncogene addiction (がん遺伝子依存性) とよばれ¹⁾、あたかも1つのがん遺伝子に依存して生きているかのようにであり、分子標的治療の理論的根拠になっている。

肺がんの oncogene addiction

肺がんの臨床において、oncogene addiction にかかわる分子標的治療で劇的な有効性が示されているのは、上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異と ALK (anaplastic lymphoma kinase) 融合遺伝子の2つのみである^{2)~4)}。しかし、前臨床研究レベルにおいては、単一の遺伝子変異で正常細胞を形質転換させるという点で、KRAS (G12D 変異など⁵⁾)、BRAF (V600E 変異など⁶⁾)、PIK3CA、MEK1 (K57N 変異⁷⁾) などが oncogene addiction を引き起こす原因遺伝子変異として知られている。

現在、米国で進行中の肺がん遺伝子変異コンソーシアム (Lung Cancer Mutation Consortium) は、進行肺がん患者 1,000 人を対象に、EGFR 遺伝子変異や ALK 融合遺伝子など肺がんの遺伝子変異の頻度や特徴、治療選択を評価するプロジェクトである。米国国立がん研究所が主導し全米 14 施設が参加している。各施設では、EGFR, KRAS, BRAF, PIK3CA, MEK1,

AKT1, HER2, NRAS を DNA フラグメント解析で、さらに ALK と MET を FISH 法で解析している⁸⁾。このプロジェクトは、oncogene の頻度や特徴を解析するだけでなく治療標的としての有効性を検討することも目的としているため、今後の展開が注目される。

こういった分子標的治療薬による肺がん治療は、投与開始時には劇的に腫瘍縮小効果を示すが、ほぼ全例で数年以内には薬剤耐性を獲得することが知られている。こうした耐性の克服は臨床的にも重要な今後の検討課題である。

EGFR 遺伝子変異

2004 年に米国 Harvard 大学のグループから EGFR 遺伝子変異と臨床効果について発表されて以来²⁾³⁾、肺がんの領域では oncogene addiction と分子標的薬が注目を集めるようになった。EGFR 遺伝子変異は exon19 の 15 塩基対欠失変異と exon 21 の L858R 点突然変異の2種類が多く、両方で 90% を占める。これらの遺伝子変異は「活性型遺伝子変異」とよばれ、EGFR の恒常的リン酸化を引き起こし、正常細胞を形質転換させることが知られている。この遺伝子変異は肺がんの発生に大きな役割を果たしている。EGFR 活性型遺伝子変異の検査はゲフィチニブ (イレッサ®) やエルロチニブ (タルセバ®) の感受性バイオマーカーとして遺伝子検査が保険収載されており、日常診療のなかでおこなわれている。2010 年に改訂された日本肺癌学会の『EBM の手法による肺癌診療ガイドライン』には、EGFR 遺伝子変異の有無が治療法選択の重要な因子であると示している⁹⁾。

日本では EGFR 変異陽性の化学療法歴のない進行期非小細胞肺がん患者を対象として、ゲフィチニブと標準的プラチナ併用療法とを比較する第Ⅲ相試験 (NEJ002, WJTOG3405) がおこなわれた。NEJ002 試験では、ゲフィチニブ、または標準的な化学療法であるカルボプラチンとパクリタキセル併用療法をおこなった¹⁰⁾。WJTOG3405 試験では、ゲフィチニブ、また

佐々木高明 (Sasaki Takaaki)

旭川医科大学病院呼吸器センター 助教

表① EGFR 阻害薬の耐性機序

耐性形式	耐性機序	発生頻度	耐性克服への戦略
2 次性変異	T790M 遺伝子変異 ¹²⁾	50%	不可逆性 EGFR 阻害薬 ¹³⁾¹⁴⁾ 抗 EGFR 抗体併用 ¹⁵⁾ HSP90 阻害薬 ¹⁶⁾
	c-MET 増幅 ¹⁷⁾	20%	MET 阻害薬併用
バイパス経路	HGF-MET 系 ¹⁸⁾¹⁹⁾	不明 (~61%)	MET 阻害薬併用
	IGF-1R/IGFBP ²⁰⁾	不明	IGF-1R 阻害薬併用
	AXL 系	不明	
	PIK3CA 遺伝子変異 ²¹⁾	2%	PI3K 阻害薬併用
不明	EGFR 遺伝子増幅 ²¹⁾	10%	抗 EGFR 抗体併用
	小細胞肺がん化 ²¹⁾	5%	化学療法?
	上皮間葉転換 ²¹⁾	不明	

は標準的化学療法としてシスプラチンとドセタキセル併用療法をおこなった¹¹⁾。いずれの臨床試験においても、最終分析では無増悪生存期間 (PFS) の中央値は、ゲフィチニブ群 9~12ヵ月、化学療法群 5~6ヵ月だった。客観的奏効率 (ORR) も 62~74%と 31~32%でゲフィチニブ群が高かった。一方、全生存期間 (OS) の中央値は、ゲフィチニブ群 30ヵ月に対して、化学療法群が 24ヵ月と統計学的に有意ではなかったが、毒性のプロファイル、Quality of Life スコアが優れていることが示され、EGFR 変異陽性肺がん患者に対してゲフィチニブは初回治療の選択肢の一つとされている。

しかし、EGFR 変異陽性でゲフィチニブあるいはエルロチニブが奏効した症例においてもその大半が 1 年程度で獲得耐性を生じ再燃するため、EGFR 変異陽性肺がんにおけるゲフィチニブ耐性の克服は臨床的にも重要な検討課題である。EGFR 阻害薬に対する耐性形式は、① EGFR の ATP 結合部位周辺の 2 次性変異、② EGFR を介さず、バイパスする新たな経路による細胞内シグナルの維持、③ その他が報告されている (表①)。

2 次性変異の代表例は T790M である。T790M は EGFR 遺伝子の exon 20 に位置し、EGFR タンパクの N 末端から 790 番目にあるスレオニンがメチオニンになる変異である。Kobayashi ら¹²⁾は、Bcr-Abl 陽性腫瘍において Abl の特異的リン酸化阻害薬であるグリベックが ATP 結合部位内の T315I 変異によって耐性化することをヒントに、EGFR 変異細胞に対しても同部位の遺伝子変異がゲフィチニブ耐性を引き起こすことを、2005 年 *N Engl J Med* に報告した。この T790M 変異は獲得耐性の約 50%に検出される。T790M 耐性克服の戦略として、EGFR の ATP 結合部位に共有結合

することで、EGFR 阻害活性を高めた不可逆性 EGFR 阻害薬が開発され臨床で検討されてきた。しかし、野生型 EGFR への結合も強力で、臨床では皮膚障害、消化管障害が重篤であった¹³⁾。そこで近年、T790M 変異をもつ EGFR を特異的に阻害し野生型 EGFR へは比較的活性が低い阻害薬 WZ4002 が開発された¹⁴⁾。また、T790M 変異に対して不可逆性 EGFR 阻害薬と抗 EGFR 抗体の併用¹⁵⁾や HSP90 阻害薬が有効であるという報告もあり¹⁶⁾、今後の臨床試験での検討が期待される。

Engelman ら¹⁷⁾は、受容体型チロシンキナーゼである MET の遺伝子が増幅することによって MET 発現が亢進し自己リン酸化を促進、これが ErbB3 と会合して下流のシグナル伝達を活性化し、EGFR 阻害薬耐性を誘導することを報告した。また、Yano らは、MET の特異的リガンドである HGF が EGFR 変異陽性肺がん細胞に耐性を誘導することを見出した。これは MET のリン酸化によって PI3K/Akt シグナルの回復によるもので、MET 遺伝子増幅による耐性機序と異なっている。これらの耐性克服戦略は EGFR 阻害薬と MET 阻害薬の併用療法である¹⁸⁾¹⁹⁾。MET 以外ではチロシンキナーゼである IGF-1R²⁰⁾や AXL の活性化や PIK3CA 活性化型遺伝子変異によって EGFR をバイパスし、下流シグナルを回復する機序が報告されている²¹⁾。

その他の耐性機序として EGFR 遺伝子自体の増幅による機序、形態的な変化 (小細胞肺がん化、上皮間葉転換) も報告されている²¹⁾。

ALK 融合遺伝子

2007 年に肺がん組織から *EML4-ALK* 融合遺伝子が

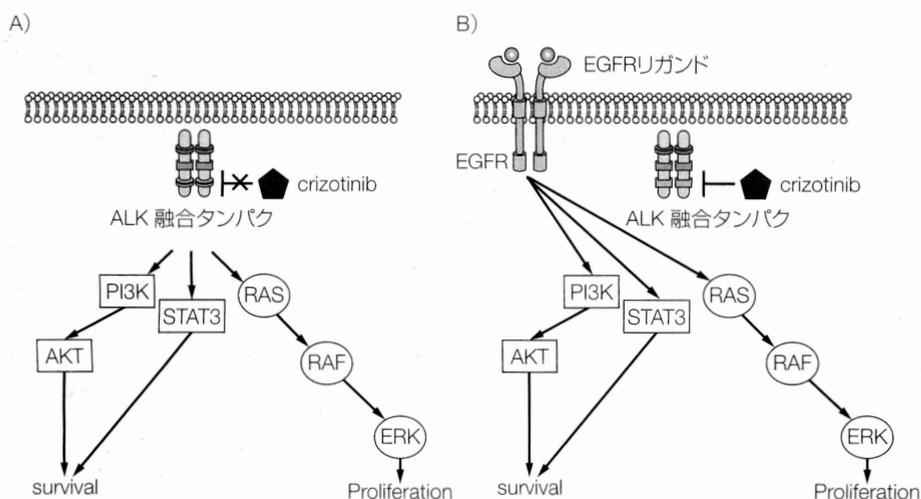


図1 ALKの耐性機序

- A) ALKの2次性変異(L1196M, C1156Y, L1152R, F1174L)による耐性化。それぞれの発生頻度は不明。ALK阻害効果の強い第2世代ALK阻害薬やHSP90阻害薬が有効である。
- B) ALKを介さないシグナル伝達経路による耐性化。EGFRリガンドの産生によるEGFR活性化に対してはEGFR阻害薬とALK阻害薬の併用が有効である。
(Sasaki T *et al*, *Clin Cancer Res* 17 : 7213-7218, 2011 より改変引用)

発見されてから、わずか3年後の米国臨床腫瘍学会(ASCO)ではALKチロシンリン酸化阻害薬の臨床効果がALK融合遺伝子をもつ(ALK陽性)肺がん患者において証明された⁴⁾²²⁾。

このALK阻害薬 crizotinib はMETとALKの受容体チロシンキナーゼの双方を阻害する経口薬剤で、ALK陽性細胞のアポトーシスを誘導する。

2011年のASCOで発表された、ALK陽性肺がん患者119人に対する crizotinib の臨床第I相試験の結果では、PFS中央値は10.0ヵ月、ORRは61%であった。また、病勢制御率は8週時点で79%、16週時点で67%と著効を示し、まさに的確な分子標的を突いた治療であることが再確認された。また、有害事象は悪心や嘔吐、下痢などの消化管症状や視力障害が多く観察されたが、いずれも軽度から中等度であった²³⁾。Crizotinib は米国では2011年8月承認され、日本では現在承認審査中であり、早期に臨床の現場で使用できることが望まれている。

しかしEGFR阻害薬の例と同様、ALK阻害薬投与のおよそ半年後に耐性を獲得し腫瘍は再増殖することが知られている。現在までに報告されている耐性機序を図1に示す。EGFR阻害薬と同様に2次性変異(L1196M, C1156Y, L1152R, F1174L^{24)~26)}やEGFR活性化によるALKを介さないバイパス経路での耐性化が報告された²⁶⁾。ALKリン酸化阻害活性の強い第2世代ALK阻害薬(CH5424802やAP-26113など)が2

次性変異にも有効である可能性がある^{27)~29)}。また、EGFR活性化による耐性例にはALK阻害薬とEGFR阻害薬との併用療法が考慮される²⁶⁾。さらに、ALK融合タンパクの安定化に重要な分子シャペロンHSP90を阻害することでALK融合タンパクを不安定化させ、がん細胞をアポトーシスさせることが報告され^{29)~31)}、今後の臨床検討課題である。

おわりに

近年の分子生物学の進歩によって oncogene addiction の仕組みや分子標的薬に対する耐性機序が徐々に解明されてきた。今後は、耐性を克服する治療戦略の確立と、耐性機序を診断する臨床現場での耐性獲得後の検体の再採取が必要になってくるであろう。

文 献

- 1) Weinstein B : Cancer. Addiction to oncogenes—the Achilles heal of cancer. *Science* 297 : 63-64, 2002
- 2) Paez JG *et al* : EGFR mutations in lung cancer : correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304 : 1497-1500, 2004
- 3) Lynch TJ *et al* : Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350 : 2129-2139, 2004
- 4) Soda M *et al* : Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448 : 561-566, 2007

- 5) Rodenhuis S *et al* : Incidence and possible clinical significance of K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human lung. *Cancer Res* **48** : 5738-5741, 1988
- 6) Paik PK Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* **29** : 2046-2051, 2011
- 7) Marks JL *et al* : Novel MEK1 mutation identified by mutational analysis of epidermal growth factor receptor signaling pathway genes in lung adenocarcinoma. *Cancer Res* **68** : 5524-5528, 2008
- 8) Kris MG *et al* : Identification of driver mutations in tumour specimens from 1000 patients with lung adenocarcinoma : The NCI's lung cancer mutation consortium (LCMC). *J Clin Oncol* **29**, 2011 (suppl : abstr CRA7506)
- 9) 肺癌診療ガイドライン (2010年版). Stage IV未治療非小細胞肺癌がん. 日本肺癌学会編, 2010
<http://www.haigan.gr.jp/>
- 10) Maemondo M *et al* : Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* **362** : 2380-2388, 2010
- 11) Mitsudomi T *et al* : Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405) : an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* **11** : 121-128, 2010
- 12) Kobayashi S *et al* : EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* **352** : 786-792, 2005
- 13) Pal SK *et al* : Targeted therapies for non-small cell lung cancer : an evolving landscape. *Mol Cancer Ther* **9** : 1931-1944, 2010
- 14) Zhou W *et al* : Novel mutant-selective EGFR kinase inhibitors against EGFR T790M. *Nature* **462** : 1070-1074, 2009
- 15) Regales L *et al* : Dual targeting of EGFR can overcome a major drug resistance mutation in mouse models of EGFR mutant lung cancer. *J Clin Invest* **119** : 3000-3010, 2009
- 16) Shimamura T *et al* : Hsp 90 inhibition suppresses mutant EGFR-T790M signaling and overcomes kinase inhibitor resistance. *Cancer Res* **68** : 5827-5838, 2008
- 17) Engelman JA *et al* : MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* **316** : 1039-1043, 2007
- 18) Yano S *et al* : Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor-activating mutations. *Cancer Res* **68** : 9479-9487, 2008
- 19) Yano S : Hepatocyte Growth Factor Expression in EGFR Mutant Lung Cancer with Intrinsic and Acquired Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in a Japanese Cohort. *J Thorac Oncol*, 2011
- 20) Guix M *et al* : Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in cancer cells is mediated by loss of IGF-binding proteins. *J Clin Invest* **118** : 2609-2619, 2008
- 21) Sequist LV *et al* : Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* **3** : 75, 2011
- 22) Bang YJ *et al* : Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* **28** : 18s, 2010
- 23) Shaw AT *et al* : Impact of crizotinib on survival in patients with advanced, ALK-positive NSCLC compared with historical controls. *J Clin Oncol* **29**, 2011
- 24) Choi YL *et al* : EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med* **363** : 1734-1739, 2010
- 25) Sasaki T *et al* : The neuroblastoma-associated F1174L ALK mutation causes resistance to an ALK kinase inhibitor in ALK-translocated cancers. *Cancer Res* **70** : 10038-10043, 2010
- 26) Sasaki T *et al* : A novel ALK secondary mutation and EGFR signaling cause resistance to ALK kinase inhibitors. *Cancer Res* **71** : 6051-6060, 2011
- 27) Sakamoto H *et al* : CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gate-keeper mutant. *Cancer Cell* **19** : 679-690, 2011
- 28) Zhang S *et al* : Crizotinib-Resistant Mutants of EML4-ALK Identified Through an Accelerated Mutagenesis Screen. *Chem Biol Drug Des*, 2011
- 29) Katayama R : Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108** : 7535-7540, 2011
- 30) Chen Z *et al* : Inhibition of ALK, PI3K/MEK, and HSP90 in murine lung adenocarcinoma induced by EML4-ALK fusion oncogene. *Cancer Res* **70** : 9827-9836, 2010
- 31) Normant E *et al* : The Hsp 90 inhibitor IPI-504 rapidly lowers EML4-ALK levels and induces tumor regression in ALK-driven NSCLC models. *Oncogene* **30** : 2581-2586, 2011