

# ドライバーがん遺伝子陽性がんにおける がん間質細胞を介した耐性機構

Cancer stromal cell mediated drug resistance in driver oncogene positive cancer

## 片山 量平

Rvohei Katavama

公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部 主任研究員

### **SUMMARY**

EGFR活性化変異やALK, ROS1, RET, NTRK などの融合遺伝子はドライバーがん遺伝子と呼ばれ、それらの各遺伝子がコードするチロシンキナーゼが過剰活性化し、がん化を引き起こす。ドライバーがん遺伝子は、がん腫によって差はみられるもののさまざまな種類のがんで発見されてきており、治療の標的として薬剤開発が進んでいる。なかでも、日本の肺腺がん患者では、EGFR活性化変異が約50%に、ALK融合遺伝子が3~6%に、ROS1、RET融合遺伝子がそれ

ぞれ1~2%に存在するなど、約60%以上の症例で何らかのドライバーがん遺伝子がみつかり、EGFR活性化変異やALK、ROS1融合遺伝子に対してはすでにチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)が標準治療として使用され、顕著な腫瘍縮小効果が認められている。しかし、1~数年以内に獲得耐性が生じることが問題となっている。本総説では、TKI耐性について、がん細胞自身の変化に加えて腫瘍組織内のがん間質細胞の関与についても概説する。

Driver oncogenes, such as *EGFR* mutations, and *ALK*, *ROS1*, *RET*, or *NTRKs* rearrangements induce constitutive activation of the tyrosine kinase, resulting in oncogenesis. Driver oncogenes have been found in various types of cancers, although the types differ depending on carcinomas, and drug development has progressed with these oncogenes as targets for treatment. In lung cancer, more than 60% of lung adenocarcinoma patients have one of these driver oncogenes. For example, *EGFR* mutations are observed in over 50% of Japanese lung adenocarcinoma patients, *ALK* rearrangements are seen in 3-6% of patients, and *ROS1* and *RET* rearrangements are each seen in 1-2% of patients. For the treatment of driver oncogene-positive NSCLC, tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have been developed, such as those targeting *EGFR* mutations, *ALK* or *ROS1* rearrangements, and treatment with these inhibitors have resulted in marked tumor shrinkage. However, the emergence of TKI-resistant cancers is inevitable through multiple mechanisms. In this review, detailed multiple resistance mechanisms, including the mechanism mediated by cancer-associated stromal cells in addition to changes in cancer cells themselves with respect to TKI resistance, are discussed.

# KEY WORDS ◆ドライバーがん遺伝子 driver oncogene ◆チロシンキナーゼ阻害薬(TKI) tyrosine kinase inhibitor (TKI) ◆薬剤耐性 durg resistance ◆がん間質細胞 cancer stromal cell



# ドライバーがん遺伝子陽性がんにおける 耐性機構

## 1. EGFR活性化変異

上皮成長因子受容体(EGFR)は受容体型チロシンキナーゼをコードし、EGFなどのリガンド依存的にその活性が制御されている。しかし、日本人肺腺がん患者の約50%で認められるEGFR活性化変異が生じると、リガンド非依存的にEGFRのチロシンキナーゼ活性が恒常的に亢進し、がん化を強力に誘導する。日本人非小細胞肺がんにおけるEGFR活性化変異はexon 19の欠失変異(746~750番目近傍の約5アミノ酸の欠失)が約45%, exon 21のL858R変異が約45%を占め、そのほかには比較的低頻度でexon 20の1~4アミノ酸の挿入変異、719番目の変異、861番目の変異が報告されている。いずれもEGFRのチロシンキナーゼ活性をEGF

などのリガンド非依存的に活性化し、EGFR 自身と基質蛋白質のリン酸化亢進によりMAPK経路およびPI3K/AKT経路などの活性化を通じて細胞増殖シグナルを過剰活性化し、Mcl-1などの細胞死抑制蛋白質の誘導、さらにはBimなどの細胞死誘導蛋白質の分解亢進などを通じてがん化を引き起こす。したがって、EGFR のチロシンキナーゼ活性をEGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) などで抑制することにより EGFR 活性化変異陽性がん細胞は、細胞増殖抑制とアポトーシスによる細胞死が誘導され、腫瘍縮小がもたらされる。また、EGFR 活性化変異陽性肺がんの多くではその他のドライバーがん遺伝子 (KRAS変異やALK融合遺伝子など)との相互排他性が認められている。EGFR 活性化変異陽性肺がんの標準治療としては、第1世代 EGFR-TKI であるゲフィチニブやエルロチニブ、さらに、EGFR の797番目のシステイン(C)に共有結合するタイプの第2世代 EGFR-TKIのアファ

SAMPLE