

研究成果概要

2017年3月31日

研究代表者：金沢大学がん進展制御研究所腫瘍内科 山田忠明

研究課題名：肺がんにおける MEK 阻害薬耐性機構の解明とその克服を目指した研究

研究成果

【研究背景】非小細胞肺がんに対する EGFR や ALK を標的とした薬剤開発は、良好な治療成績が示されている。その一方、多くの肺がん患者はいまだ十分な治療効果が得られず、新たな薬剤感受性分子の同定や治療法の開発が望まれる。がん抑制遺伝子 LKB1 は、肺腺がんの約 30% に遺伝子変異が存在し、がん代謝の主要な制御分子として近年、注目を集めている。我々は LKB1 活性と有意な相関を示す 16 遺伝子発現パネルを構築し、その有用性を報告した。本研究は、MEK 阻害薬感受性を規定する LKB1 活性の分子機構に着目し、その治療法について検討した。

【研究方法】既存のがんゲノムデータベース The Genomics of Drug Sensitivity in Cancer project (GDSC)、Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE) を利用し、LKB1 活性を評価しうる 16 遺伝子発現パネルと GDSC 化合物ライブラリーにある 138 種類の薬剤感受性について検討した。23 株のヒト肺がん細胞株を用いて LKB1 遺伝子の遺伝子操作を行い、LKB1 活性と MEK 阻害薬感受性の相関性について評価した。LKB1 により規定される MEK 阻害薬耐性に対する治療について検討した。

【研究結果】GDSC、CCLE を用いた検討で、LKB1 活性は複数の MEK 阻害薬感受性と相関し、KRAS/BRAF 変異から独立した薬剤感受性規定因子であった。ヒト肺がん細胞 23 株のうち LKB1 活性細胞は失活細胞に比べ、有意に MEK 阻害薬の感受性が低下していた。*in vitro* および *in vivo* における分子生物学的検討において、LKB1 活性化は AKT-FOXO3a シグナルを介して MEK 阻害薬の感受性低下に関与していた。FOXO3a 遺伝子抑制は、LKB1 失活による MEK 阻害薬の効果を減弱させた。FOXO シグナルは MEK 阻害薬に HDAC 阻害薬を併用することで活性化し、動物モデルにおいて併用治療効果を示した。

【結語】非小細胞肺がんにおいて FOXO3a を介した LKB1 シグナル活性は MEK 阻害薬の新たな効果予測因子として有望である。HDAC 阻害薬との併用は MEK 阻害薬耐性を克服する可能性がある。

研究成果の発表状況

学術論文： 投稿準備中

学会発表(国内、国際)：

1. Tadaaki Yamada, Jacob M. Kaufman, Joseph M. Amann, David P. Carbone.

LKB1 loss is a novel determinant of MEK inhibitor sensitivity by regulating activation of AKT-FOXO3 pathway.

第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会、2016 年 7 月 神戸

2. 山田忠明、矢野聖二、David P. Carbone.

非小細胞肺癌における LKB1 活性を基盤とした薬剤感受性機構の解明と治療法開発
第 57 回日本肺癌学会総会、2016 年 12 月 福岡

3. Tadaaki Yamada, Jacob M. Kaufman, Joseph M. Amann, David P. Carbone. LKB1 loss is a novel determinant of MEK inhibitor sensitivity by regulating activation of AKT-FOXO3 pathway. 17th World Conference on Lung Cancer, 2017-12 Vienna