

悪性中皮腫治療薬の効果を予測するマーカーを発見

ハイライト

- ・悪性中皮腫の治療において FAK 阻害剤が期待されている
- ・特定の悪性中皮腫細胞に FAK 阻害剤が非常によく効くことを明らかにした
- ・E-カドヘリンは悪性中皮腫に対する FAK 阻害剤の治療効果を予測するバイオマーカーとなりうる事が期待された

愛知県がんセンター研究所・分子腫瘍学部の関戸好孝部長らの研究グループは、接着斑キナーゼ (FAK) 阻害剤に感受性の高い悪性中皮腫の特徴を新たに発見しました。これまで、FAK 阻害剤は NF2 遺伝子に変異を持つがん細胞に効果を発揮する抗がん剤として期待されていました。アスベスト曝露を主原因として発症する悪性中皮腫 (中皮細胞由来のがん) においては、約 40%で NF2 遺伝子変異が見られるため、FAK 阻害剤を用いた新規治療効果が期待されました。しかし、最近行われた臨床試験においては期待される成果が得られず、その原因は不明のままでした。研究グループはこれらの原因を探るため、日本人の悪性中皮腫患者から独自に樹立したがん細胞株を用いて研究を行いました。その結果、FAK 阻害剤は NF2 変異を持つ悪性中皮腫細胞のうち、細胞接着分子 (E-カドヘリン) を発現しない細胞に極めて有効であるという新たな事実を発見しました (下図)。今後は、E-カドヘリンの発現をバイオマーカーとして悪性中皮腫に対する新たな治療戦略が展開されることが期待されます。

研究の詳細は、2017 年 5 月 29 日付英国がん専門雑誌 *Oncogene* にオンライン速報版で掲載されました。

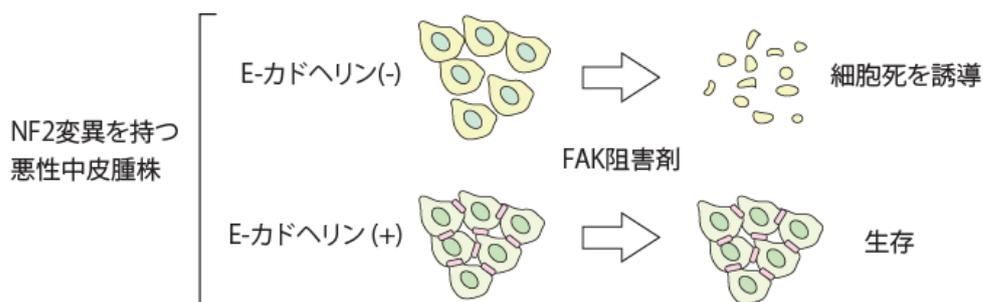


図. E-カドヘリンの発現が FAK 阻害剤の抗がん作用を予測する

研究の背景

悪性中皮腫はアスベスト曝露後、長い潜伏期間を経て発症する中皮細胞由来のがんです。悪性中皮腫の化学療法としては古典的な抗がん剤であるシスプラチンとパメトレキセドの併用療法が用いられますが、分子標的治療薬などの新しい抗がん剤については確立されていません。近年、分子標的治療薬である FAK 阻害剤が NF2 遺伝子に変異を持つ悪性中皮腫の細胞増殖を抑制するという研究データが報告されました（文献 1）。NF2 遺伝子の変異は悪性中皮腫の約 4 割に見られる特徴的な所見であり、悪性中皮腫の原因遺伝子異常の一つと考えられています（文献 2）。しかし、FAK 阻害剤は悪性中皮腫患者を対象とした臨床試験で十分な効果を示さず、その原因の解明が求められています。

研究内容と成果

研究グループははじめに、FAK 阻害剤の悪性中皮腫に対する増殖抑制効果を検討しました。患者さんから樹立した 21 種類の悪性中皮腫株を用いて FAK 阻害剤を作用させたところ、正常不死化中皮細胞（がん化していないコントロール細胞）と比較して、より低濃度で増殖を抑制した悪性中皮腫細胞株は 11 株存在しました。このうち 8 株が NF2 遺伝子変異を持つことから、FAK 阻害剤は NF2 変異細胞株に対して強い効果を示すことがわかりました（図 1）。しかし、コントロール細胞より抵抗性を示す中皮腫細胞株 10 株の中においても 5 株が NF2 遺伝子変異を持つことから、NF2 変異細胞株の中にも FAK 阻害剤に抵抗性を示す細胞が存在すると考えられました。

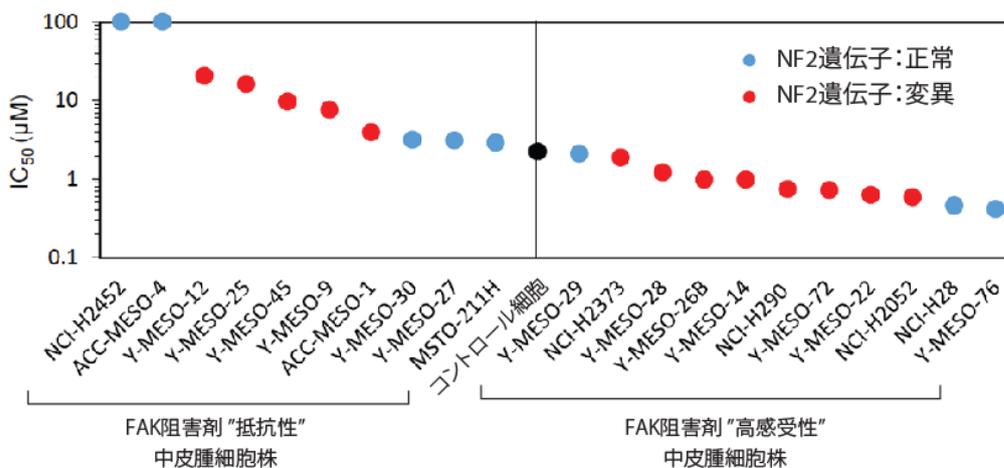


図 1. FAK 阻害剤に対する中皮腫細胞株の感受性の違い

FAK 阻害剤による増殖 50% 阻害濃度 (IC₅₀) を示す。コントロール細胞より高い IC₅₀ 値を示す細胞を抵抗性中皮腫細胞株、低い値を示す細胞を高感受性中皮腫細胞株とした。

FAK 阻害剤に抵抗性を示す細胞の特徴を明らかにするため、NF2 遺伝子変異を持つ悪性中皮腫細胞を、①FAK 阻害剤に対して高感受性を示す細胞群、②FAK 阻害剤に対して抵抗性を示す細胞群、の 2 群に分け、これらのメッセンジャーRNA*1 発現パターンを比較解析しました。その結果、2 群間で細胞接着因子 E-カドヘリン*2 の発現パターンに違いがあることがわかりました。さらに詳細な検討を行い、FAK 阻害剤に抵抗性を示す細胞群では E-カドヘリンの発現が非常に高いことを明らかにしました (図 2)。

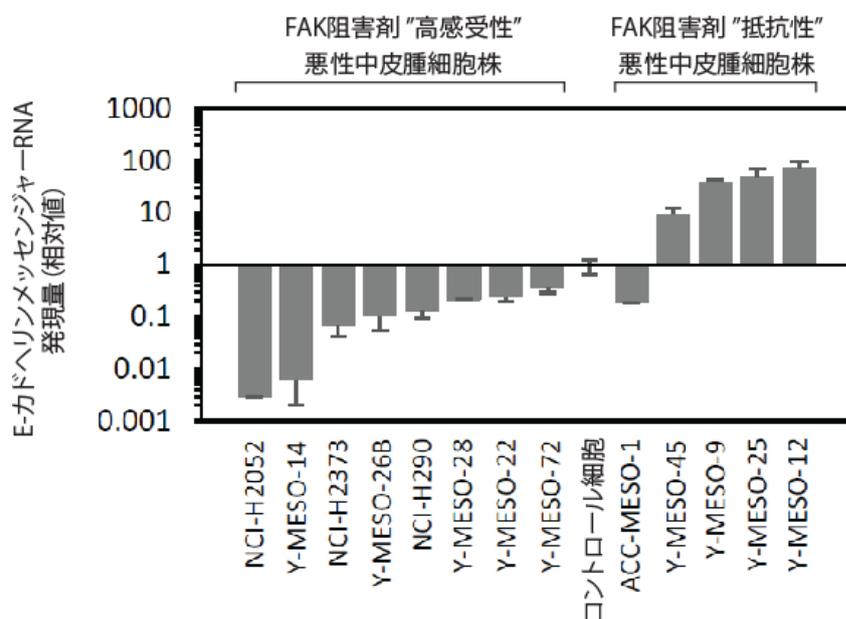


図 2. 悪性中皮腫細胞における E-カドヘリンのメッセンジャーRNA 発現量の比較

FAK 阻害剤に抵抗性を示す細胞の多くは高感受性細胞群と比較して E-カドヘリンのメッセンジャーRNA の発現量が高くなっている

NF2 遺伝子変異を持つ悪性中皮腫細胞のうち、E-カドヘリンを発現する細胞と発現しない細胞に対して FAK 阻害剤を添加して培養したところ、E-カドヘリンを発現しない細胞では細胞死 (アポトーシス) を誘導され、E-カドヘリンを発現する細胞のほとんどは生存していました (図 3)。さらに、遺伝子ノックダウン法*3により E-カドヘリンの発現を抑制したところ、E-カドヘリンを発現していた細胞でも FAK 阻害剤の添加によりアポトーシス (細胞死) が誘導されました。これらの結果から、E-カドヘリンの発現は NF2 遺伝子変異を持つ悪性中皮腫細胞に FAK 阻害剤抵抗性を獲得させる、と考えられました。

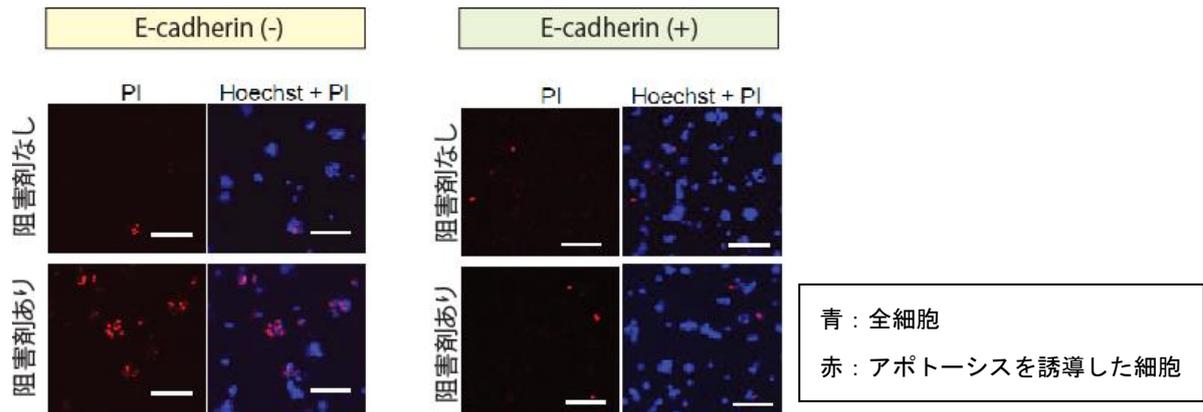


図3. FAK阻害剤によるアポトーシス細胞死の誘導

E-カドヘリンを発現しない（E-カドヘリン(-)）細胞では、FAK阻害剤の添加により細胞死が誘導され、赤く染まった細胞が数多く観察される。

今後の展望

悪性中皮腫はアスベスト曝露から40年近くの潜伏期間を経て発症する腫瘍であり、今後も患者数の増加が見込まれています。本研究グループは、E-カドヘリンが低発現している悪性中皮腫細胞がFAK阻害剤に感受性を示すことを突き止めました。FAK阻害剤はさまざまな臓器のがんに対して抗がん作用を示す分子標的薬であり、今後、FAK阻害剤が悪性中皮腫細胞に対する新たな治療戦略となること、またその診断としてE-カドヘリンが効果を予測するバイオマーカーとなることが期待されます。

用語解説

- *1 メッセンジャーRNA … DNA(遺伝子)から転写されるRNA。RNAは蛋白に翻訳される。
- *2 E-カドヘリン … 隣り合う細胞間を接着する分子（細胞膜貫通型の接着タンパク質）
- *3 遺伝子ノックダウン法 … 特定の遺伝子の発現を抑制する実験手法の1つ

文献

1. Shapiro, I.M., et al. (2014). Merlin deficiency predicts FAK inhibitor sensitivity: a synthetic lethal relationship. *Science translational medicine* 6, 237ra268.
2. Sekido, Y., et al. (1995). Neurofibromatosis type 2 (NF2) gene is somatically mutated in mesothelioma but not in lung cancer. *Cancer research* 55, 1227-1231.

掲載論文

【タイトル】 E-cadherin expression is correlated with focal adhesion kinase inhibitor resistance in Merlin-negative malignant mesothelioma cells

【著者】 Taketo Kato, Tatsuhiro Sato, Kohei Yokoi and *Yoshitaka Sekido
*Corresponding author

【掲載誌】 Oncogene

問い合わせ先

関戸 好孝 (せきど よしたか)
愛知県がんセンター研究所
分子腫瘍学部 部長
〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1
E-mail : ysekido@aichi-cc.jp
Tel: 052-762-6111 (内線) 7070