

ALK 融合遺伝子は 2007 年にわが国で発見された肺癌の oncogene であり、非小細胞肺癌の約 5 % の頻度である。ALK 融合遺伝子を有する症例には crizotinib、alectinib や ceritinib などの ALK 阻害剤が著効することが知られている。さらに、次世代の ALK 阻害剤も開発されており、臨床応用されることが期待されている。しかしながら、多くの症例で耐性獲得が問題となっており、耐性獲得機序の解明とその克服が喫緊の課題である。今回、我々は ALK 阻害剤に対して耐性を獲得した症例に対して再生検を行い、耐性獲得機序の解明と耐性獲得後の治療戦略について検討した。

Crizotinib、alectinib および ceritinib に対する耐性獲得機序として、ALK 遺伝子の新たな二次変異 (I1171T、I1171N、および G1123S) を同定した。さらに、alectinib に対して耐性獲得後に肝生検を行い、MET 増幅を同定した。c-MET 阻害剤として開発された crizotinib が著効したことから、MET 経路の活性化が alectinib 耐性を惹起していると考えられた。

Alectinib 耐性を惹起する新たな ALK 二次変異 (I1171N)

