

**【目的】** 次世代シーケンサーを用いた包括的解析が進み、肺がんをはじめ様々ながんにおいて、がんの遺伝子変異の“カタログ”情報が蓄積されてきている。それにより、これまでも言われてきたことではあるが、一つのがんには概ね一つのドライバーがん遺伝子のみが存在し相互排他的である、ということも改めて確認されてきている。しかし、なぜドライバーがん遺伝子の存在が相互排他的であるかについての分子基盤はほとんど明らかになっていない。ドライバーがん遺伝子陽性の肺がんは、分子標的薬に著効を示す一方でほとんどの症例で耐性を獲得して再発してしまうが、我々は、EGFR 活性化変異や、ALK、ROS1 融合遺伝子陽性肺がんにおける各種 EGFR/ALK/ROS1 阻害薬耐性機構の研究を臨床サンプルと培養実験系の両方を対比させながら行い、種々の耐性機構を明らかにしてきた。これらの研究の過程で我々は、がんが「阻害薬」への耐性を獲得していく段階で逆に阻害薬に依存して生きている現象も発見してきた。そこで本研究では、肺がんを中心に、がんの治療薬抵抗性機構の探索しつつドライバーがん遺伝子の相互排他性に関わる分子基盤を解明し、ドライバーがん遺伝子産物の活性制御が治療へ応用できるかを探ることを目的とした。

**【方法】** 肺がん、中でもドライバーがん遺伝子陽性の肺腺がんを中心に、EGFR 活性化変異、ALK、ROS1、NTRK 融合遺伝子陽性の患者由来がん細胞株（分子標的薬治療前および耐性獲得後の検体由来）や、購入可能なドライバーがん遺伝子陽性がん細胞株、Ba/F3 や NIH3T3 細胞にドライバーがん遺伝子を過剰発現させた細胞を作製し、細胞増殖試験、薬剤感受性試験、マウスゼノグラフトモデルでの抗腫瘍効果、シーケンス解析等の手法を用いて性状解析を行う。

**【結果】** 本研究を遂行するために、がん分子標的薬による治療を計画されているまたは治療を受けている、治療を受けた患者からの検体（胸水や生検の残余検体など）を収集し、遺伝子変異等の解析を進めるとともに、細胞株を樹立してその性状解析、薬剤耐性時の検体の場合には耐性機構の探索、更には耐性克服法の探索を行った。そして、並行して分子標的薬が存在するときにより腫瘍増殖が促進される様な細胞株も発見し、背景にある分子機構の解析を進めた。その結果これまでに、ALK 融合遺伝子陽性肺がんにおいてあらゆる承認済み ALK 阻害薬に耐性を示す変異体にも有効な薬剤としてギルテリチニブを発見した。ギルテリチニブは、耐性変異のない ALK 融合タンパク質だけでなく、様々な単独および重複変異体にも高い阻害活性を示すこと、ALK と相同性の高い ROS1 や NTRK1 にも高い阻害活性を示すこと、AXL の過剰発現を介した ALK 阻害薬耐性にも単剤で抗腫瘍効果を示すことを発見した。また、EGFR 変異陽性肺がんにおいては、現在第 1 選択薬として使用されているオシメルチニブ（第 3 世代 EGFR 阻害薬）を、かつて使用されてきた 2 次治療以降での使用（第 1、2 世代 EGFR 阻害薬に耐性となり EGFR T790M 変異が確認された症例）の時に見られる獲得耐性変異のモニタリングと、未同定の耐性機構の探索を行い、血中モニタリングにより耐性変異が臨床画像評価に先んじて変動すること等を発見し報告した。また、低頻度に存在する EGFR 活性化変異（今回は L747P 変異）が、どのようにして EGFR を恒常的に活性化し、いくつかの EGFR 阻害薬に耐性を示すのかを、長時間の分子動力学シミュレーションにより明らかにすることができ、報告した。一方、薬剤存在下で増殖が促進する（薬剤非存在下でやや増殖が阻害される）耐性細胞やモデル細胞の樹立にも成功し、それらがある阻害薬に特異的に感受性を示すことにも成功し、そのメカニズムの詳細な理解と一般化可能性については今後さらなる検証を行う予定である。

ALK にギルテリチニブが結合している様子の予測モデル

