

肺がんのアキレス腱を発見

ポイント

- ROR1 という受容体型チロシンキナーゼが、肺腺がん細胞の生存と細胞死の死命を決するシグナルを担っている、肺腺がんの“アキレス腱”であることを発見しました。また、ROR1 の抑制は、肺腺がんにも有効な分子標的薬のイレッサに、様々な機序で耐性を獲得したがん細胞にも有効な治療法となり得ることが分かりました。
 - 永く不明であった肺腺がんの特異的な TTF-1（別名：NKX2-1, TTF1）がん遺伝子の役割は、ROR1 遺伝子の発現を惹起することによって、実は ROR1 が肺腺癌の生存シグナルの伝達を担っていることが明らかとなりました。
 - ROR1 は分子標的薬の開発に最適な受容体型チロシンキナーゼであり、本研究成果に基づいた ROR1 阻害薬の開発は、難治がんの代表例である肺腺がんの新しい治療法の実現につながると期待されます。
- (Cancer Cell (キャンサーセル) 誌オンライン版に、3月19日米国東部正午(日本時間:3月20日午前2時)掲載予定)

要旨

肺がんは、長らく我が国におけるがん死亡原因の第一位ですが、そのなかでも肺腺がんは、日本を始めとする先進諸国で増加傾向にあって、優にその過半を占めています。名古屋大学医学系研究科(祖父江元研究科長)分子腫瘍学分野の高橋隆教授らは、2007年にTTF-1という遺伝子が肺腺がんの特異的ながん遺伝子であることを発見しました。その後、米国の3つのグループからも相次いで同様の知見が報告されました。ところが、TTF-1がどのようにして肺腺がんの死命を決しているのかは永く不明なままでした。TTF-1自身はがん細胞のみならず、正常な肺の機能維持にも必要なために、治療標的とすることができません。したがって、がん細胞の生存のためにTTF-1が頼りとしている分子の特定が、新たな治療法を開発を進めるための喫緊の課題となっていました。

今回、山口知也助教と高橋隆教授らは、ROR1受容体型チロシンキナーゼ遺伝子の発現がTTF-1によって直接誘導されて、肺腺がん細胞の生存シグナルの維持と細胞死シグナルの抑制を担っていることを明らかにしました。さらに、ROR1を抑制することによって、肺腺がん細胞の増殖を顕著に抑制できることが判明しました。すなわち、これらの研究成果は、肺腺がん細胞にとって、がんの増殖や増悪過程において車でいうアクセルの働きをするがん遺伝子のTTF-1は、実はROR1というエンジンを通じてがん細胞の死命を決していることを示しています。

また興味深いことに、本研究はROR1が、肺腺がんの発生や悪性化に極めて重要な役割を持つ上皮成長因子受容体(EGFR)のシグナルの維持に必要なことも明らかとなりました。そして、EGFRを標的とする分子標的薬(イレッサ)に、様々な理由で耐性を獲得した(効かなくなった)がん細胞の増殖も、ROR1の抑制によって抑えられることも分かりました。

ROR1は分子標的薬の開発に非常に適したキナーゼの一つですから、本研究の成果はROR1の機能を阻害する分子標的薬の開発につながるものであり、極めて予後の悪い肺腺がんの革新的な治療法の実現に結びつくことが期待されます。

1. 背景

肺がんは、我が国におけるがん死亡原因の第一位であり、一年間に六万人以上が亡くなっています。肺腺がんは、喫煙とは非常に弱い関連性を示す末梢肺から発生する肺がんですが、日本を始めとする先進諸国で依然として増加傾向にあって、今や優にその過半を占めています。私達は、2007年に TTF-1 という遺伝子が肺腺がんの特異的ながん遺伝子であることを発見しました。その後、米国の3つのグループからも相次いで同様の知見が報告され、肺腺がんにとって非常に重要ながん遺伝子であると考えられています。ところが、TTF-1 がどのようにして肺腺がんの死命を握っているのかは永く不明なままでした。TTF-1 自身はがん細胞のみならず、正常な肺の機能維持にも必要なために、がん細胞の生存のために TTF-1 の手先となって働いている分子の同定が、新たな治療法の開発を進める上で喫緊の課題となっていました。

2. 研究成果

今回、山口知也助教と高橋隆教授らは、ROR1 受容体型チロシンキナーゼ遺伝子の発現が TTF-1 によって直接誘導されて、肺腺がん細胞の生存シグナルの維持と細胞死シグナルの抑制を担っており、ROR1 の抑制によって肺腺がん細胞の増殖を抑制できることを明らかとしました。また、その機序の一つは、ROR1 が上皮成長因子受容体 (EGFR) の伝える生存シグナルの維持に必要とされるためであることを明らかにしました。さらに興味深いことに、ROR1 の抑制によって、EGFR を標的とする分子標的薬イレッサに、様々な理由で耐性を獲得した（効かなくなった）がん細胞の増殖も抑えることができました。

すなわち、肺腺がん細胞にとって、がんの増殖や増悪過程において車でいうアクセルの働きをするがん遺伝子の TTF-1 は、実は ROR1 というエンジンを通じてがん細胞の死命を決していることが明らかとなりました。

3. 今後の展開

ROR1 は分子標的薬の開発に非常に適したキナーゼの一つですから、本研究の成果は ROR1 の機能を阻害する分子標的薬の開発に直接つながり、極めて予後の悪い肺腺がんの革新的な治療法の実現に結びつくことが期待されます。

【用語の説明】

TTF-1：甲状腺転写因子 1 という名前がついているが、甲状腺以外には細気管支や肺胞の上皮細胞に特異的に発現している、末梢肺の発生・分化に必須な転写因子であるとともに、生後は肺の生理機能を維持するために必要とされる。肺腺がんでは、その生存に必須なリネッジ特異的ながん遺伝子として働く。

ROR1：受容体型チロシンキナーゼの一種である。これまでほとんど研究されておらず、その機能の詳細はよく分かっていない。一般的に、受容体型チロシンキナーゼは分子標的薬の創薬開発の対象として極めて適していると考えられており、肺腺がんに対するイレッサ、慢性骨髄性白血病に対するグリベック、乳がんに対するハーセプチンなどが開発・実用化されている。

【論文名】

TTF-1(別名：NKX2-1、TTF1)によって誘導された ROR1 は、肺腺がんにおいて EGFR の生存シグナルの維持に必要とされる。

NKX2-1/TTF1/TTF-1-induced ROR1 is required to sustain EGFR survival signaling in lung adenocarcinoma

(Cancer Cell (キャンサーセル) 誌オンライン版に、3 月 19 日米国東部正午 (日本時間：3 月 20 日午前 2 時) 掲載予定)

山口知也¹⁾、柳澤聖^{1), 2)}、杉山龍治¹⁾、細野祥之¹⁾、島田友香子¹⁾、有馬千夏¹⁾、加藤省一³⁾、富田秀太¹⁾、鈴木元¹⁾、長田啓隆⁴⁾、高橋隆¹⁾

1) 名古屋大学大学院医学系研究科分子腫瘍学分野

2) 名古屋大学高等研究院

3) 名古屋大学大学院医学系研究科臓器病態診断学・病態構造解析学分野

4) 愛知県がんセンター研究所分子腫瘍学部