

令和 2 年 7 月 3 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15308

研究課題名（和文）NTRK1融合遺伝子陽性腫瘍の分子標的薬耐性の分子機構解明と克服を目指す基礎研究

研究課題名（英文）Basic research for the resistant mechanism and overcoming method in NTRK1 fusion positive cancer

研究代表者

西山 明宏（Nishiyama, Akihiro）

金沢大学・がん進展制御研究所・助教

研究者番号：80770172

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：がんゲノム医療の臨床実装に先駆けてがん腫横断的ドライバー遺伝子のNTRK1融合遺伝子に着目した。中枢神経病変の克服は実地臨床における重要課題であり、NTRK1融合遺伝子陽性の大腸がん細胞株を用いてマウス脳転移模倣モデルを作成した。NTRK1融合遺伝子に奏効する分子標的薬の耐性を中枢神経内で誘導し、2種類の耐性機序を同定し、克服方法に関しても同定しつつある。今後は動物実験をはじめ更なる検討を行う。

研究成果の学術的意義や社会的意義
実地臨床ではNTRK1融合遺伝子に奏効するTRK阻害薬エヌトレクチニブが15例で使用されている。本研究の成果がタイムリーに活用される可能性がある。引き続きこの研究に取り組んでいく。

研究成果の概要（英文）：We focused on NTRK fusion gene which is tumor-agonistic ahead of adaptation of genome oriented therapy in clinical setting. Moreover, overcoming lesions central nervous system (CNS) is considered to be essential and then we produced the brain metastasis model, injecting cancer cells with NTRK fusion gene into mice brain. Inducing resistance of molecular targeted therapy of NTRK1 fusion gene in CNS could lead to the identification of two kinds of resistant mechanism and overcoming method for the resistant was going to be identified. More examinations including animal experiments will be planned from now on.

研究分野：臨床腫瘍

キーワード：NTRK1融合遺伝子 がん腫横断的 エヌトレクチニブ 耐性機序

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2019年6月にがん遺伝子パネル検査が本邦でも保険収載され、原発巣を問わないがん腫横断的なドライバー遺伝子変異が一層注目されるようになった。NTRK 融合遺伝子はその代表であり、年齢問わず成人ならびに小児のがんなど幅広く確認できる。

2. 研究の目的

がんゲノム医療に先立ち、NTRK 融合遺伝子に着目し、その分子標的薬である TRK 阻害薬エヌトレクチニブの耐性機構とその克服について検討した。

3. 研究の方法

実地臨床では中枢神経病変の克服が重要課題であり、in vitro で耐性誘導するのではなく、より臨床に近い方法で耐性誘導した。マウス脳に NTRK 融合遺伝子陽性がんの細胞株を移植し、中枢神経内で耐性を誘導した。移植細胞にはルシフェリンで発光する遺伝子を導入しており、イメージングモデルで脳内の発光強度を測定した。当初は薬剤の効果で発光強度は抑制されたが、病勢進行に伴い発光強度が高まった時点で耐性化と判断した。耐性脳腫瘍から細胞株を樹立し、耐性機構ならびに耐性機構に基づいた克服方法について検討した。

4. 研究成果

図1のように使用したエヌトレクチニブの投与量を低用量と高用量の2種類に設定した。低用量の場合に検出された変異は、NTRK1 融合遺伝子内に見られる G667C で既知の変異であった。この変異を有する細胞株を KM12SM-ER と命名し、その細胞株を脳移植し克服する薬剤まで筆者らは以前に報告した (Clin Can Res. 24: 2357-2369: 2018)。さらに本研究では、エヌトレクチニブの投与量を倍量にした高用量で同様の実験を行った結果図1のように G595R が検出された。これは既知の変異で、エヌトレクチニブに高度耐性を示す変異である。筆者らが報告した G667C を克服する薬剤 foretinib は G595R には殆ど効果がない。次世代の TRK 阻害薬は G595R の感受性はあるが、G667C の阻害活性は低い (Cancer Discov. 2017; 7:963-972)。

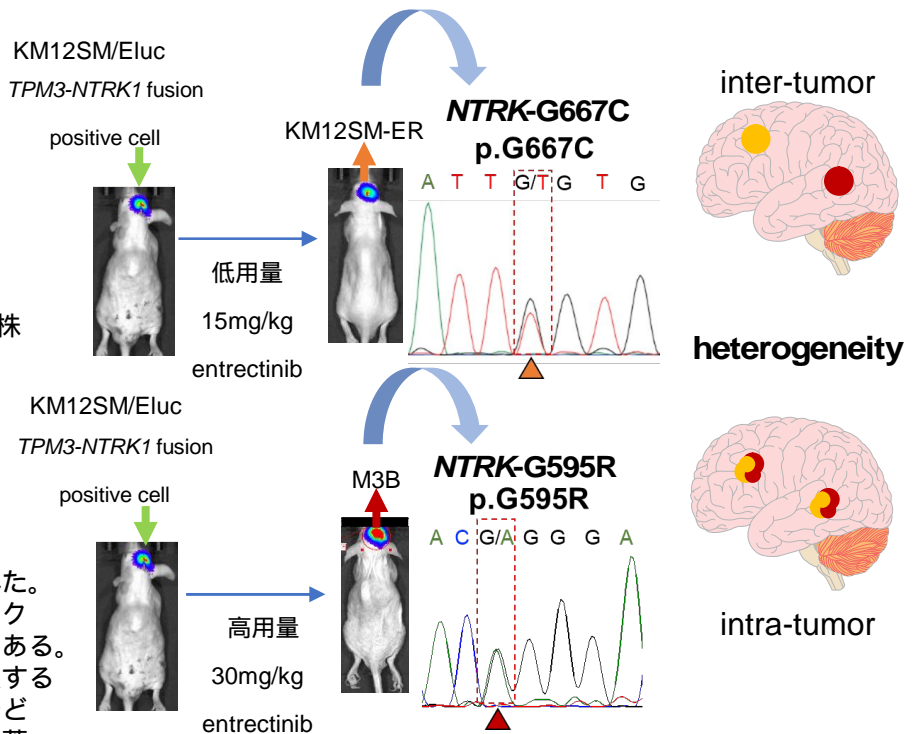
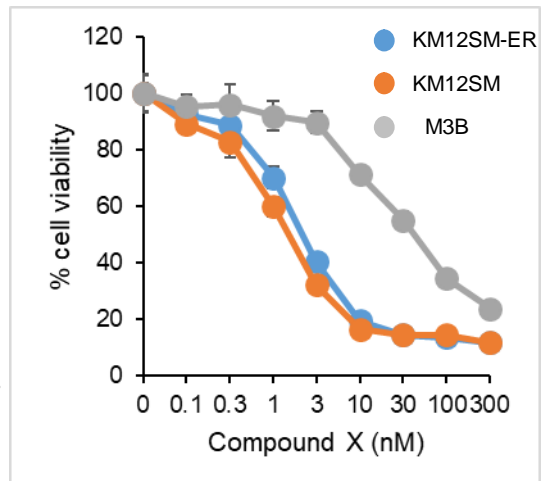


図1. 投与量の違いと検出された変異について

がんの heterogeneity、図1のように脳内で inter-tumor heterogeneity と intra-tumor heterogeneity が存在することが予想されるようには、これらは分子標的薬治療の障壁である。Heterogeneity に関しては、筆者らは臓器毎に耐性機構が異なることを患者由来の細胞株と剖検検体の解析により示している (Cancer Science CAS-OA-0401-2020 Minor revision)。よって、中等度耐性の G667C と高度耐性の G595R の両者に効果のある薬剤が必要である。

Cell line	IC ₅₀ of compound X (nM)
KM12SM (WT-NTRK)	1.71 (1.3-3.09)
KM12SM-ER (G667C)	1.48 (0.88-1.82)
M3B (G595R)	40.77 (39.44-95.95)

現在はそのような薬剤を検討中であるが、有望な薬剤も確認できつつある。最終的には G595R 変異のある M3B を用いて脳転移モデルを作成し、候補薬剤が中枢神経病変を克服するか確認する。



エヌトレクチニブは2020年3月時点で、推定15例未満の患者に使用されており、今後、本研究の成果がタイムリーに活用される可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Akihiro Nishiyama	4. 巻 24
2. 論文標題 Foretinib Overcomes Entrectinib Resistance Associated with NTRK1 G667C Mutation in NTRK1 Fusion-Positive Tumor Cells in a Brain Metastasis Model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 2357 2369
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1623	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西山 明宏
2. 発表標題 NTRK1融合遺伝子陽性癌におけるエントレクチニブ耐性機構の解明と耐性克服薬開発
3. 学会等名 第1回金沢大学がん進展制御研究所・国立がんセンター若手研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西山 明宏
2. 発表標題 NTRK融合遺伝子陽性がんの中樞神経転移における分子標的薬耐性の機構解明と克服薬開発
3. 学会等名 第1回日本癌学会 若手の会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 西山明宏	4. 発行年 2020年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 4
3. 書名 腫瘍内科	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----