

奨励賞受賞者の横顔紹介（日本語での研究内容の紹介）

受賞年度【領域】：2023 年度【基礎】

受賞者氏名（所属先）：柴 綾（筑波大学医学医療系診断病理学）

受賞課題：進行肺腺癌における ALK 阻害薬の on target 獲得耐性メカニズムの解明と初期浸潤性腺癌を標的とした新たな治療薬の開発



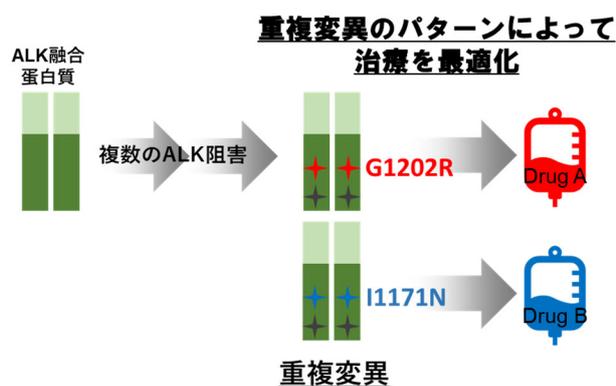
【研究内容紹介】

私は2つの独立したプロジェクトに係ってきました。それぞれについてご紹介させて下さい。

1. 進行肺腺癌における ALK 阻害薬の on target 獲得耐性メカニズムの解明

肺腺癌では約5%の腫瘍に強力なドライバー変異として ALK 融合遺伝子が見られ、これまでに5種の ALK 阻害薬が臨床応用されています。しかし、ALK 阻害薬を含むチロシンキナーゼ阻害薬は一時的に奏功するもののほぼすべての患者で早晚耐性を獲得し再発してしまうという難点があり、獲得耐性の分子メカニズムの解明は耐性克服や予防を目指す上で必須の課題です。最新の承認薬 **ロルラチニブ** は、ALK キナーゼ部位に複数の変異が生じる **重複変異** が原因となって耐性が引き起こされることが明らかになっています。重複変異を持つ ALK は原則的に既存の ALK 阻害薬には効果を示さないため、新たな治療戦略の開発が望まれます。

私は様々なパターンの重複変異型 ALK を導入した Ba/F3 細胞モデルを樹立し、20種類の **ロルラチニブ類縁体** の薬剤感受性を網羅的にスクリーニングしました。最終的に2種類のロルラチニブ類縁体 (LA7、LA9) を最も細胞増殖抑制効果が高いものとして選別しましたが、とても興味深いことに、その効果は **重複変異のパターンによって大きく異なっていました**。ALK タンパク質と LA7 および LA9 のドッキング構造解析によると、LA9 は G1202R 変異によって生じるタンパク質と化合物の立体衝突を回避できる構造をしており、LA7 はロルラチニブや LA9 に比べてより多くの残基で ALK タンパク質に結合することでより高い親和性を持つことが明らかになりました。今後 ALK 陽性腫瘍の治療方針はキナーゼ領域の **変異のパターンによって最適化される必要がある**ことが示唆されました (*Nat Cancer*, 2022)。



2. 初期浸潤性腺癌を標的とした新たな治療薬の開発

私は **初期の**浸潤性腺癌に特異的に発現する遺伝子として Stratifin (SFN) を同定し、SFN が腫瘍の悪性を促進していることを明らかにしてきました (*Mol Cancer*, 2015)。SFN は E3 ユビキチンリガーゼ SCF のアダプター部分に結合してその機能を阻害しており、SCF^{FBW7} が特異的にユビキチン化する cyclin E1、c-Myc などの **腫瘍性タンパク質の異常な安定化**を引き起こしています (*Clin Cancer Res*, 2019; *Oncogene*, 2018)。さらに、in silico screening を経て制吐剤 Aprepitant と抗血小板薬 Ticagrelor が抗腫瘍効果を持つ SFN 阻害薬候補であることを見出しました。 (*Clin Cancer Res*, 2019)。

SFN 阻害薬は早期癌を対象にした既存の分子標的治療薬治療との併剤薬の候補としても有望であり、早期にシフトしつつある癌治療の先駆けとなる研究と言えます。

