



2023年2月16日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

抗がん剤（チロシンキナーゼ阻害薬 TKIs）の重篤な副作用が発症する仕組みを解明

～炎症抑制によって抗がん剤 TKIs の副作用が克服できる～

【発表のポイント】

- 抗腫瘍チロシンキナーゼ阻害薬(TKIs)^(注1)は、ミトコンドリアの機能維持に重要な役割を果たしている Src ファミリーキナーゼ(mSFks)^(注2)までも共通の標的(オフターゲット)とすることを発見しました。
- TKIs によって mSFks が阻害されることで、NLRP3 インフラマソーム^(注3)という炎症誘導装置が活性化されることを発見しました。
- 本研究により、抗がん剤 TKIs が炎症性副作用を発症させるメカニズムが解明されました。
- 本研究成果は、抗がん剤 TKIs の適切な使用の妨げになっている炎症性副作用の克服につながると期待されます。

【概要】

現在までに、がん治療薬として数多くの TKIs が開発されています。これら TKIs は分子標的治療薬^(注4)に分類され、少ない副作用で高い治療効果が得られると期待されています。しかし実際は、ほとんど全ての TKIs 抗がん薬が炎症を起点とした重篤な副作用を惹起することが問題となっています。

東北大学大学院薬学研究科の関口雄斗(大学院生)、高野紗彩(薬学部生)、野口拓也准教授、松沢厚教授らの研究グループは、抗がん剤 TKIs がミトコンドリアに局在する mSFks を共通の標的(オフターゲット)とすることを発見しました。mSFks はミトコンドリアの機能維持に重要な役割を果たしていることから、TKIs の副作用による mSFks の阻害はミトコンドリアの機能障害を起こします。その結果、細胞内にある NLRP3 インフラマソームという分子複合体が強力に活性化され、炎症が誘導されます。本研究は、抗がん剤 TKIs による炎症誘導メカニズムに関する新知見であり、TKIs による炎症性副作用の克服につながることが期待されます。

本研究の成果は、2023年2月6日に米国科学雑誌 The Journal of Immunology に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

チロシンキナーゼ阻害薬(TKIs)は、がんの発症・進展に重要なチロシンキナーゼを選択的に阻害する抗がん剤です。TKIsのように特定の分子を狙い撃ちする分子標的治療薬は、治療効果と安全性の高さが期待されています。現在では、様々なチロシンキナーゼを標的としたTKIsが30種類以上開発され、抗がん剤として広く使用されています。一方で、多くのTKIsは炎症を起点とした致死性副作用を惹起し、我が国では千名以上の死者を出しました。我々の研究室では最近、代表的なTKIの一種であるイレッサがミトコンドリア障害を誘導し、NLRP3インフラマソームという炎症を誘導するための分子複合体を活性化することで致死性副作用を惹起することを発見しました(*Cell Death & Disease*, 12, 49, 2021)。しかし、他のTKIsも同様のメカニズムで炎症を惹起するのか、また、イレッサがNLRP3インフラマソームを活性化する詳細なメカニズムは不明のままです。

研究の概要

関口雄斗大学院生、高野紗彩薬学部生、野口拓也准教授、松沢厚教授らの研究グループは、イレッサを含む抗がん剤TKIsが炎症を誘導するメカニズムの全容解明を目的として研究を行いました。イレッサを含む代表的なTKIs(9種類)の炎症誘導機構を網羅的に解析し、その特異性や共通性を解析しました。その結果、解析を行った全てのTKIsが共通した機構で炎症を誘導することが判明しました。その機構として、TKIsはミトコンドリア障害を誘導し、NLRP3インフラマソームを活性化することでインターロイキン-1 β (IL-1 β)^(注5)という起炎物質の分泌を促進していることが判明しました。また、TKIsがミトコンドリア障害を誘導し、NLRP3インフラマソームを活性化する詳細なメカニズムも明らかにしました。TKIsはミトコンドリアの機能維持に重要なSrcファミリーキナーゼ(mSFKs)の活性を阻害することが判明しました。さらに、ミトコンドリアに局在することが知られているmSFKsを遺伝学的手法で発現抑制して阻害した場合でも、NLRP3インフラマソームの活性化を介してIL-1 β の分泌を促すことを突き止めました。従って、TKIsはミトコンドリアの機能維持に重要なmSFKsの活性を阻害することでミトコンドリア障害を誘導し、NLRP3インフラマソームを活性化させるという抗がん剤TKIsによる詳細な炎症誘導メカニズムが明らかになりました(図)。

社会的意義と今後の展望

近年、優れた治療効果を示す抗がん剤が数多く開発されています。これらの抗がん剤を安心して服用するためには、抗がん剤による副作用の重篤化を防ぐ必要があります。特に、TKIsによって誘導される炎症を起点とした致死性副作用の克服は現代医療の喫緊の課題と言えます。本研究では、TKIsが炎症を誘導するメカニズムの一端を解明しました。その成果は、抗がん剤TKIsによる炎症を起点とした致死性副作用の予防・治療法開発につながることを期待されるとともに、炎症を起点とした致死性副

作用を誘導しない TKIs といった革新的抗がん剤開発の足掛かりとなることが期待されます。

謝辞：本研究は、武田科学振興財団研究助成事業、公益信託 医用薬物研究奨励富岳基金事業、文部科学省および日本学術振興会による科学研究費助成事業の支援を受けて行われました（JP21H02691, JP21J10592, JP21H02620, JP21K19325, JP21H00268）。

【論文題目】

Title: The NLRP3 inflammasome works as a sensor for detecting hypoactivity of the mitochondrial Src family kinases

Authors: Sekiguchi Y, Takano S, Noguchi T*, Kagi T, Komatsu R, Tan M, Hirata Y, Matsuzawa A*.

*責任著者

Journal: The Journal of Immunology

DOI: [10.4049/jimmunol.2200611](https://doi.org/10.4049/jimmunol.2200611)

(図)

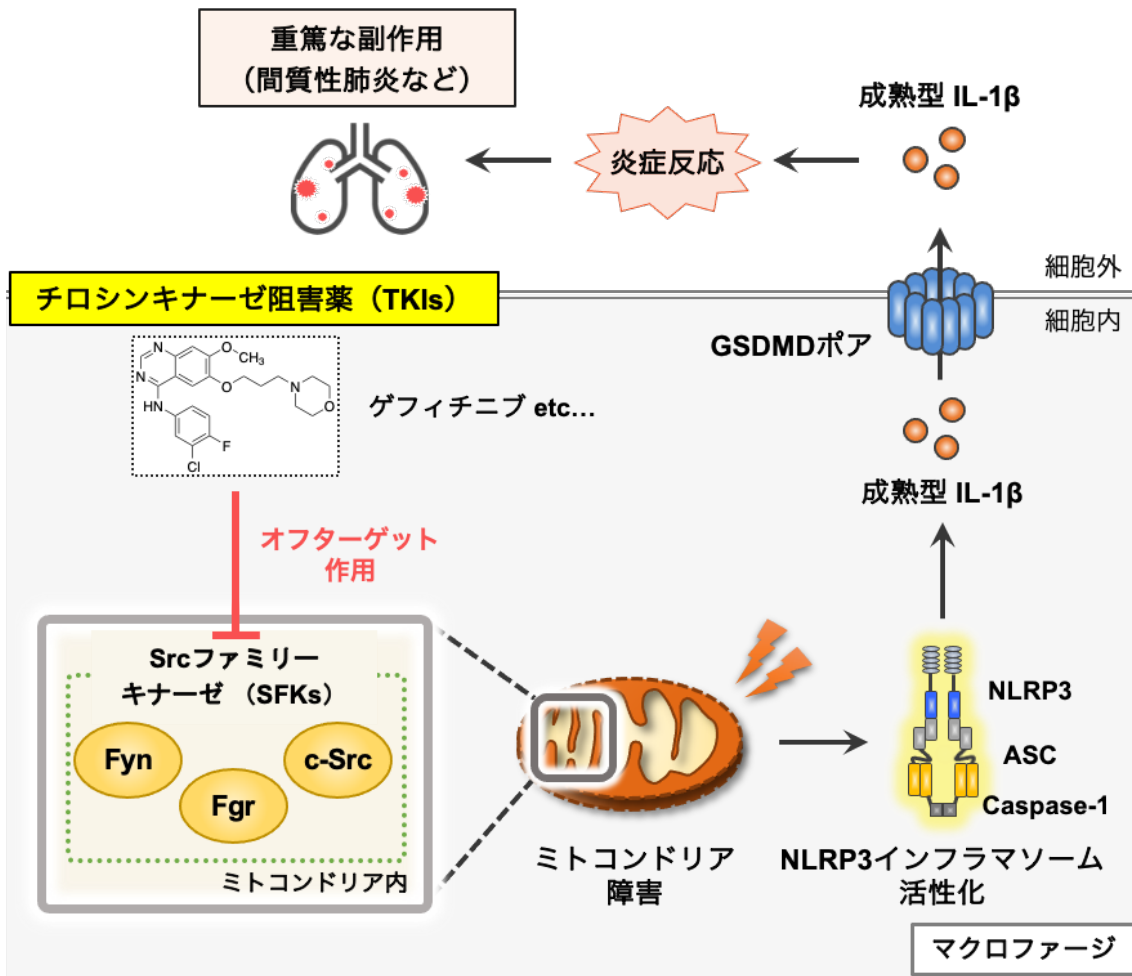


図: チロシンキナーゼ阻害薬(TKIs)によって引き起こされる炎症誘導機構

TKIs はミトコンドリアに局在する Src ファミリーキナーゼ(mSFKs)を阻害することで、ミトコンドリア障害を引き起こす。それが NLRP3 インフラマソーム活性化の引き金となり、成熟型インターロイキン-1 β (IL-1 β)の産生を誘導し、GSDMD により形成されるポアを介して細胞外へ放出する。マクロファージにおける TKIs の mSFKs に対するオフターゲット作用が炎症を起点とした重篤な副作用の発症の原因であると考えられる。

【用語説明】

(注1) 抗腫瘍チロシンキナーゼ阻害薬 (TKIs: Tyrosine kinase inhibitors)
がんの発症・進展に関与するチロシンキナーゼを標的とした分子標的治療薬の総称。

(注2) Src ファミリーキナーゼ (mSFKs: mitochondrial Src family kinases)
細胞増殖等に関与する非受容体型チロシンキナーゼファミリーの一つ。一部の Src フ

アミラーゼはミトコンドリアに局在し、ミトコンドリアの機能維持に重要な役割を果たすことが知られている。

(注3) NLRP3 インフラマソーム

NLRP3 と呼ばれるタンパク質を核として細胞内に形成されるタンパク質複合体。病原微生物の感染や細胞内のダメージを NLRP3 が感知することによって形成が促進される。形成された NLRP3 インフラマソームは、インターロイキン-1 β の分泌やピロトーシスと呼ばれる炎症性細胞死を促進し、強力に炎症を誘導する。

(注4) 分子標的治療薬

病気の原因となっている特定の分子に対してのみ作用するように設計された治療薬。

(注5) インターロイキン-1 β (IL-1 β)

主に単球やマクロファージで産生されるタンパク質で炎症や感染防御に重要な役割を果たす。代表的な炎症性サイトカインの一種である。

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院薬学研究科

教授 松沢厚

TEL 022-795-6827

E-mail atsushi.matsuzawa.c6@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院薬学研究科・薬学部

総務係

TEL 022-795-6801

E-mail ph-som@grp.tohoku.ac.jp