



イマチニブ耐性GISTに対するピミテスピブとスニチニブ併用療法の有効性：新たな治療選択肢の可能性

医学系研究科 消化器外科学

講師 高橋 剛

医学系研究科 消化器外科学（現：近畿大学奈良病院）

博士課程（現：医学部講師）寺西 立冨

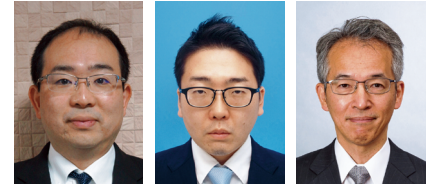
医学系研究科 消化器外科学

教授 土岐 祐一郎

<https://researchmap.jp/mihogaoka13611>

https://researchmap.jp/ryugo_teranishi

<https://researchmap.jp/ydoki3251>



研究の概要

本研究は、イマチニブ耐性を獲得した消化管間質腫瘍（以下GIST）に対して、新たな分子標的治療戦略を提示するものである。GISTは機能獲得型KIT遺伝子変異により駆動され、イマチニブが長年にわたり高い治療効果を示す一方で、二次変異により耐性を生じることが課題である。本研究では、Heat shock protein 90 (HSP90) 阻害剤であるピミテスピブとマルチキナーゼ阻害剤スニチニブの併用効果を、細胞株およびマウス異種移植モデルを用いて検証した。その結果、両剤の併用はKITシグナル伝達および血管新生経路を同時に抑制し、腫瘍増殖を相乗的に抑制することを明らかにした。特にGolgi体上で自己リン酸化したKITを減少させ増殖シグナルの抑制・アポトーシスの誘導、PKD2-HIF1 α -VEGF経路の阻害による血管新生抑制効果など、新たな分子機序を解明した。

研究の背景と結果

GISTは、消化管に発生する間葉系腫瘍の中で最も頻度が高く、約9割がKITあるいはPDGFRAの活性化変異を有する。チロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニブの登場により治療成績は劇的に改善したが、多くの症例では二次変異による耐性化が避けられず、再発後治療として用いられるスニチニブの奏効率も限定的である。近年、HSP90がKITやその下流因子の安定性維持に不可欠であることが報告され、HSP90阻害剤が新たな治療薬として注目された。我々は、これまで選択的HSP90阻害剤であるピミテスピブのGISTに対する有効性を発見報告し、臨床応用に結びつけた。本研究では、選択的HSP90阻害剤ピミテスピブとスニチニブの併用効果を、イマチニブ耐性GIST細胞株およびマウスモデルで包括的に解析した。その結果、両剤併用によりKITリン酸化と下流シグナル（AKT、ERK、STAT3）が著明に抑制され、細胞増殖抑制とアポトーシス誘導を認めた。また、Golgi体上に局在する活性化KITが消失し、KIT分解の新たな経路が関与することが示唆された。さらに、併用療法はPKD2およびHIF1 α を介したVEGF発現を抑制し、腫瘍血管密度を低下させることで抗血管新生効果を発揮した。これにより、腫瘍増殖抑制作用が単剤治療を上回ることが明らかとなった。本成果は、KITシグナルと血管新生シグナルを同時に標的化する革新的治療コンセプトを提示し、将来的な低用量併用療法による副作用軽減と治療効果向上の両立を可能にする重要な一歩といえる。

研究の意義と将来展望

本研究は、GIST治療の最大の課題である薬剤耐性に対し、分子生物学的理解に基づく新たな解決策を提示した点に意義がある。HSP90阻害剤ピミテスピブとスニチニブの併用は、KITシグナル経路と血管新生経路の両面を同時に遮断し、既存薬の限界を超える腫瘍抑制効果を示した。今後は、臨床試験を通じて有効性と安全性を検証し、GISTにおける治療耐性克服のみならず、腫瘍血管新生を標的としたがん治療全般への応用が期待される。本研究は、企業との共同研究として大阪大学の基礎と臨床を結ぶトランスレーショナルリサーチとして、国際的にも高い評価を受ける成果である。

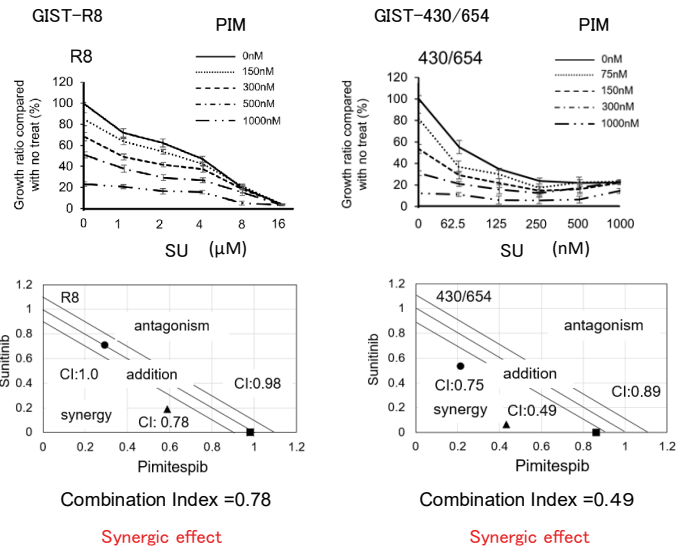


図1 Effect of pimitesbib and sunitinib combination treatment on imatinib-resistant GIST cell lines.

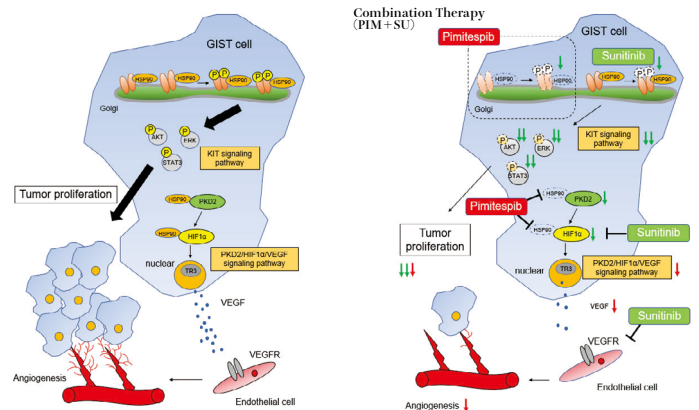


図2 Models of mutant KIT signaling and PKD2/HIF1 α /VEGF signaling on intracellular compartments in GISTs.

(Left) Newly synthesized mutant KIT stabilized by HSP90 activates the Golgi complex. Activation of the mutant KIT signaling pathway by KIT autophosphorylation can activate the PI3K-AKT pathway and ERK. HSP90 binds to and stabilizes PKD2 and HIF1 α in GIST cells. Activated PKD2 and HIF1 α induces vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in tumor cells.

(Right) The combination of pimitesbib and sunitinib strongly inhibited the expression of phosphorylated KIT and suppressed downstream signaling. Furthermore, it inhibited the induction of angiogenesis by VEGF suppression.

特許

論文 Teranishi, Ryugo; Takahashi, Tsuyoshi; Obata, Yuuki et al. Combination of pimitesbib (TAS-116) with sunitinib is an effective therapy for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Int J Cancer*. 2023, 152(12), 2580-2593. doi: 10.1002/ijc.34461
Saito, Yurina; Takahashi, Tsuyoshi; Obata, Yuuki et al. TAS-116 inhibits oncogenic KIT signalling on the Golgi in both imatinib-naïve and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumours. *Br J Cancer*. 2020, 122(5), 658-667. doi: 10.1038/s41416-019-0688-y

参考URL <https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/gesurg/#>

キーワード 消化管間質腫瘍、分子標的治療薬、Hsp90阻害薬