



令和3年1月13日

報道機関 各位

東北大学大学院薬学研究科

### 肺がん治療薬イレッサの副作用を解析 イレッサが肺障害を引き起こすメカニズムを解明

#### 【発表のポイント】

- 肺がん治療薬イレッサが炎症を惹起する仕組みを解明しました。
- イレッサがインターロイキン-1 $\beta$  (注1)という炎症を引き起こす物質の分泌を促進させることを発見しました。
- インターロイキン-1 $\beta$  の分泌を抑えると、イレッサによる肺炎が治まることを発見しました。
- 本研究成果は、イレッサによる致死性副作用の克服につながります。

#### 【概要】

肺がん治療薬として 2002 年 7 月に承認されたイレッサは、副作用の少ない分子標的治療薬(注2)として期待されましたが、承認直後から急性肺障害や間質性肺炎(注3)などの致死性副作用が問題となりました。しかし、イレッサが肺障害を引き起こすメカニズムは不明のままでした。

東北大学大学院薬学研究科の野口拓也准教授、関口雄斗大学院生、松沢厚教授らの研究グループは、イレッサが肺障害を引き起こすメカニズムを解明しました。イレッサは免疫応答を担うマクロファージに作用し、細胞内にある NLRP3 インフラマソーム(注4)という分子複合体を活性化することで炎症を誘導し、インターロイキン-1 $\beta$  の分泌を促すことが明らかになりました。さらには、インターロイキン-1 $\beta$  の分泌を増強する HMGB1(注5)という起炎物質の分泌も促します。本研究は、インターロイキン-1 $\beta$  がイレッサの致死性副作用に深く関わることを示す新知見であり、イレッサによる致死性副作用の克服につながることを期待されます。

本研究の成果は、1 月 6 日に英国科学雑誌 Cell Death and Disease に掲載されました。

#### 【問い合わせ先】

東北大学大学院薬学研究科

担当 松沢厚

電話 022-795-6827

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

## 【詳細な説明】

### 研究の背景

イレッサ(一般名:ゲフィチニブ)は、がんの増殖に重要な上皮成長因子受容体(EGFR)を選択的に阻害する抗がん剤です。2002(平成14)年7月、イレッサは世界に先駆けて日本で承認されました。現在は約90カ国において、EGFR遺伝子変異陽性の手術不能または再発非小細胞肺癌に対して適応されています。イレッサのように、特定の分子を狙い撃ちする薬剤は分子標的治療薬と呼ばれ、治療効果と安全性の高さが期待されています。しかし、イレッサが治療に使われるようになった直後から、急性肺障害や間質性肺炎など、イレッサの服用による副作用の報告が相次ぎ、我が国では800名以上のイレッサ服用患者が亡くなりました。しかし、イレッサによる急性肺障害や間質性肺炎の発症メカニズムは不明のままです。

### 研究の概要

野口拓也准教授、関口雄斗大学院生、松沢厚教授らの研究グループは、イレッサが急性肺障害や間質性肺炎などの致死性副作用を引き起こす原因の解明を目的として研究を行いました。急性肺障害や間質性肺炎はいずれも炎症性疾患の一種であることから、「イレッサは炎症を惹起する性質を持つ」という仮説を立て、そのメカニズムを解析しました。その結果、イレッサは免疫応答を担うマクロファージに作用し、インターロイキン-1 $\beta$ とHMGB1という2種類の起炎物質の分泌を促進して炎症を惹起していることが判明しました。なお、HMGB1にはインターロイキン-1 $\beta$ の分泌を促進する作用があることから、イレッサによるHMGB1の分泌はインターロイキン-1 $\beta$ の分泌量を増強し、強い炎症の引き金になっている可能性が考えられました。また、イレッサがこれら起炎物質の分泌を促す詳細なメカニズムも明らかにしました。イレッサは、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インターロイキン-1 $\beta$ の分泌を促します。一方でイレッサは、DNAの障害などを介した過剰な活性化によって炎症を誘導する働きがあるPARP-1<sup>(注6)</sup>という分子の活性を攪乱し、それがHMGB1分泌の原因であることも突き止めました。従って、イレッサは「NLRP3インフラマソーム活性化」および「PARP-1活性の攪乱」という全く異なる2つのメカニズムを同時に動かし、相乗的に炎症を惹起することが明らかとなりました(図)。さらに、インターロイキン-1 $\beta$ の分泌を遮断したマウスは、イレッサによる肺炎がほとんど起きないことが判明し、イレッサによる肺障害や間質性肺炎の原因がインターロイキン-1 $\beta$ の過剰分泌であることが示されました。

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。

### 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、抗がん剤によって誘導される間質性肺炎は、患者を死に至らしめることも多く、最も警戒すべき致死性の副作用とされてきました。従って、その克服は現代医療の喫緊の課題と言えます。本研究では、長らく不明であったイレッサによる間質性肺炎の発症メカニズムの一端を解明しました。その成果は、イレッサによる間質性肺炎の発症を予測するバイオマーカーの開発やその予防・治療法開発につながることで期待されるだけでなく、その他の抗がん剤による間質性肺炎発症機構の解明の一助となることで期待されます。

【論文題目】

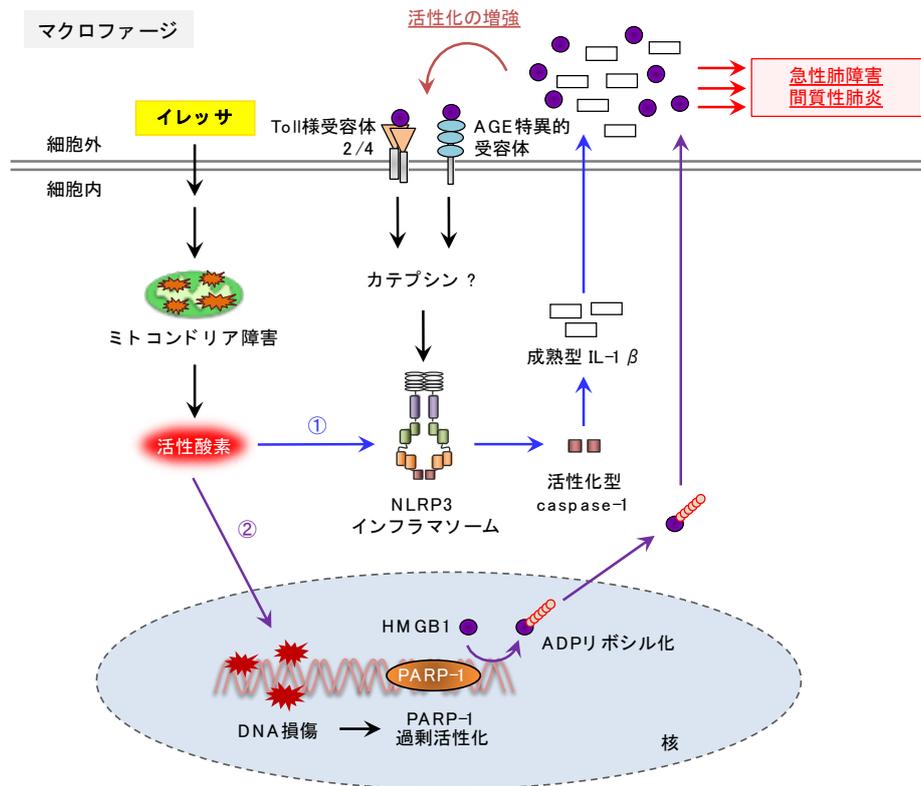
Title: **Gefitinib initiates sterile inflammation by promoting IL-1 $\beta$  and HMGB1 release via two distinct mechanisms**

Authors: Noguchi T, Sekiguchi Y, Kudoh Y, Naganuma R, Kagi T, Nishidate A, Maeda K, Ishi C, Toyama T, Hirata Y, Hwang GW, Matsuzawa A.

Journal: Cell Death and Disease

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03335-7>

(図)



図： イレッサによる炎症誘導機構

イレッサはミトコンドリア障害を引き起こすことで活性酸素を産生させ、それが NLRP3 インフラマソーム活性化の引き金となり、インターロイキン-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) を産生・放出する(①)。さらにイレッサは、活性酸素で生じた DNA 損傷によって過剰に活性化した PARP-1 を介して HMGB1 を放出する(②)。放出された HMGB1 は、Toll 様受容体 2/4 や AGE 特異的受容体を介して NLRP3 インフラマソームを活性化することで、イレッサによる炎症反応を増強させる働きがある。以上のように、イレッサは異なる 2 つの経路を介してマクロファージを活性化し、炎症を誘導することで間質性肺炎などの致死性副作用を引き起こしていることが考えられる。

#### 【用語説明】

(注1) インターロイキン-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )

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。

(注2) 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だけ作用するように設計された治療薬。

(注3)間質性肺炎

呼吸機能を担う肺胞と肺胞の間(間質)に炎症を来す肺炎の総称。

(注4) 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 $\beta$  やインターロイキン-18 の分泌を促進し、炎症を誘導する。

(注5) HMGB1 (High-mobility group box 1)

核内に存在し、遺伝情報の制御に寄与していると考えられているが、これとは別な機能として、細胞が感染や起炎物質にさらされると細胞の外に放出され、周囲の細胞に炎症反応を惹起する。

(注6) PARP-1 (Poly (ADP-ribose) polymerase 1)

ポリ ADP リボシル化反応を触媒する酵素。主に DNA の修復を行うが、過剰に活性化してしまうと炎症や細胞の自殺を誘導する。