

Title	Heregulin induces resistance to lapatinib-mediated growth inhibition of HER2-amplified cancer cells
Author(s)	佐藤, 勇次
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34235
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	佐藤 勇次
論文題名 Title	Heregulin induces resistance to lapatinib-mediated growth inhibition of HER2-amplified cancer cells (HeregulinによるHER2陽性癌細胞株に対するlapatinib耐性誘導機構の解析)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)は約20%の胃癌及び食道腺癌患者において高発現している。EGFR/HER2阻害剤であるlapatinibは、すでに乳癌を対象として上市されており、現在胃癌及び食道癌を対象とした国際的な臨床試験が実施されている。抗癌剤による治療は耐性の獲得が大きな問題であり、lapatinibにおいてもPIK3CA遺伝子の変異やサイトカインにより癌細胞が耐性を獲得することが報告されている。Heregulin (HRG)は、HER2陽性の乳癌細胞株に対してlapatinib耐性を誘導するサイトカインであることが報告されているが、その由来や作用機序は明らかとなっていない。本研究では、HRGが胃線維芽細胞で発現していることに着目し、HRGがHER2陽性の胃癌及び食道腺癌細胞株に対してもlapatinib耐性を誘導するか評価し、その耐性誘導機構の解析を行った。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 まず、胃癌患者由来のcancer-associated fibroblasts (CAFs)とHER2陽性の胃癌細胞株NCI-N87と食道腺癌細胞株ES026、KYAE-1、OE19及びSK-GT-2のHRG-mRNAの発現をReal time-PCRにより比較し、CAFsが癌細胞株よりもHRGを高発現していることを明らかとした。 HRGは上記胃癌及び食道腺癌細胞株に対してlapatinibと共曝露すると、有意なlapatinib耐性を誘導したが、HRG受容体であるHER3陰性のSK-GT-2では耐性を誘導しなかった。また、HER3-siRNAを耐性が誘導された細胞株に導入することでHRG誘導性の耐性が抑制されたことから、HRGはHER3を介してlapatinib耐性を誘導することを明らかとした。次に、lapatinib存在下におけるHRGの耐性誘導機構を明らかにするために、lapatinibとHRGの共曝露下における、HER受容体と下流シグナルの活性化状態を評価した。HRGはEGFR/HER2を十分に抑制する臨床Cmax相当濃度のlapatinib存在下においても、HER3とAKTのリン酸化を特異的に回復させ、PI3K阻害剤やmTOR阻害剤をさらに共曝露することで耐性は抑制された。HER3はpseudokinaseであるため、その活性化に関わる分子の探索のためにHER3と相互作用することが報告されているSrc、c-MET、FGFR2及びPYK2をそれぞれに特異的な阻害剤により抑制しても、HRGによるHER3とAKTのリン酸化や耐性は抑制されなかった。一方で、臨床濃度以上の高濃度のlapatinibや、lapatinibと作用機序の異なるHER2阻害剤であるBIBW2992の共曝露により、微弱に残存したHER2の活性やHER3とAKTのリン酸化、lapatinib耐性が同時に抑制された。本結果より、lapatinib存在下で有意にHER2が抑制されても、HRGは微弱にでもHER2が活性化できる状態であれば、HER2を介してHER3-PI3Kシグナルを活性化させ、lapatinib耐性を誘導することが明らかとなった。 〔総 括(Conclusion)〕 HRGはlapatinib存在下でも不完全なHER2の抑制条件下では、HER3依存的なPI3Kシグナルを活性化させて耐性を誘導することを明らかとした。現在のlapatinibの臨床投与量ではHER2を完全に抑制することは困難であり、lapatinibとHPI3Kシグナル阻害剤の併用や、より高活性なHER2阻害剤によって耐性を抑制できる可能性が示唆された。また、HRGやHER3の発現はlapatinib感受性に関わるバイオマーカーとなる可能性も示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		佐藤 勇次	
論文審査担当者	(職)	氏	名
	主 査	大阪大学教授	高 倉 伸 幸
	副 査	大阪大学教授	岡 田 雅 人
	副 査	大阪大学教授	三 木 裕 明

論文審査の結果の要旨

抗癌剤による癌治療は耐性の出現が大きな問題である。耐性機構の解明は効果予測や新規治療法を考慮する上で重要な意義があり、本研究ではEGFR/HER2阻害剤であるlapatinibに対してheregulin (HRG) が耐性を誘導する知見に着目し、その耐性機構を解析した。

HER2陽性胃癌細胞株と癌関連線維芽細胞 (CAFs) におけるHRGの発現比較から、HRGはCAFsで高産生されており、癌組織内においてHRGはパラ分泌により癌細胞に作用することが指摘された。また、HRGはHER3-PI3K経路の活性化を通じて癌細胞のlapatinib耐性を誘導しており、HER3の活性化には微弱にでもHER2の活性が必須であったことから、より効果的なHER2阻害がHRG誘導性の耐性の回避には求められることを明らかとした。

本研究で得られた知見は、HER2陽性癌患者に対する効果予測や新規治療法の開発に繋がる重要な知見であり、この研究成果は学位論文に値する。