

HGF/EGFR リガンドを標的とした 胃癌標的治療法の開発



安本 和生

金沢大学附属病院 がん高度先進治療センター

1. はじめに

胃癌診療の中で、その予後を最も左右する癌性腹膜炎の成因は不明であり今なお効果的な治療法がない。本病態治療法開発は喫緊の重要課題である。スキル胃癌は本病態を高頻度に合併することで知られているが、われわれは初めて、臓器特異性転移の観点からケモカインに着目し、CXCR4/CXCL12 axis 関与を見出し、さらに腹水産生が本病態を急激に悪化させることから腹水中増殖因子に注目し、EGFR リガンドである amphiregulin ならびに HB-EGF の腹水中の豊富な存在とこれら因子による強力な細胞増殖作用を見出した。しかも互いに相互促進作用しながら、本病態形成に重要な役割を果たすことを明らかにしてきた。

スキルス胃癌はびまん浸潤胃癌の代表格で、高頻度に癌性腹膜炎を合併する。これまでの報告ではスキルス胃癌に *MET* amplification が高頻度に認められるとされていたが、FISH を用いた最近の検討では、*MET* amplification は稀であり（2%のみ）、その関与は決して高頻度ではないことが報告された。*MET* amplification を有する胃癌細胞株はマウス腹腔内移植により腹膜播種を形成するが確認されている。*MET* のリガンドである Hepatocyte Growth Factor (HGF) は、scatter factor とも知られ、スキルス胃癌に特徴的な癌細胞のびまん浸潤能と強く関連が示唆される。HGF/*MET* axis のスキルス胃癌病態形成の関与が示唆される。そこで、スキルス胃癌の癌性腹膜炎形成能について *in vivo* において検討した結果、スキルス胃癌株では *MET* amplification を有しないにもかかわらず、高頻度に癌性腹膜炎を発症し、さらに悪性腹水を常に合併することが判明した。これまでのわれわれの検討から、腹水産生を伴う癌性腹膜炎病態の形成・増悪にとくに関与が示唆される EGFR リガンドならび

に HGF の相互作用を中心に、真の胃癌標的治療法の確立を目指し、*in vivo* を中心に検討したので報告する。

2. 材料と方法

- ① *In vitro* 検討；*MET* amplification を有しないがマウス腹腔内移植によりヒトスキルス胃癌進行病態と酷似する悪性腹水合併癌性腹膜炎病態を高頻度に発症するスキルス胃癌株 NUGC4 を用いて、まず EGFR リガンド amphiregulin と HGF との併用による相乗的増殖誘導活性の有無について検討した。次に、*MET* シグナル経路の活性化の観点から EGFR を介した *MET* transactivation 誘導の有無について検討を行った。さらに HGF 誘導性増殖活性があり、マウス移植で悪性腹水を伴う癌性腹膜炎形成能を有するスキルス胃癌細胞株と、一方で癌性腹膜炎病態形成能を有しない非スキルス胃癌株とを、増殖シグナル経路を中心に蛋白レベルで western blotting を用いて比較検討し、HGF 誘導性増殖活性シグナル経路を探る。
- ② *In vivo* 検討；ヒトスキルス胃癌由来細胞株 NUGC4 は、ヌードマウス腹腔内移植により一定期間後、悪性腹水を伴う癌性腹膜炎を形成する。本病態は、臨床におけるスキルス胃癌進行病態と酷似する。スキルス胃癌症例の腹水中にも EGFR リガンドと HGF が高濃度に存在することを明らかにしてきた。そこで、*MET* amplification (-) スキルス胃癌株 NUGC4 を用いて、EGFR 活性化経路の阻害を目的にモノクローナル抗体 (Cetuximab) ならびに *MET* 活性化経路の阻害を目的に *MET*-TKI を単剤・併用による癌性腹膜炎炎症抑制効果について検討した。

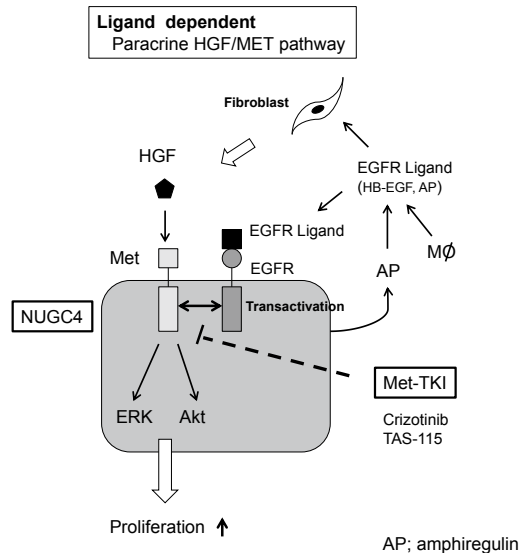


図 1

3. 結果

- ① EGFR リガンドは、EGFR を介して MET の transactivation を誘導する。
- ② EGFR リガンド amphiregulin は、HGF 刺激によりオートクリン機序で10倍近くの高い産生誘導が観察された。
- ③ EGFR リガンドと HGF 併用により相加的増殖活性誘導が認められたが、相乗的増殖活性誘導は観察されなかった。
- ④ HGF 刺激下で、MET amplification を有しないスキルス胃癌と非スキルス胃癌との細胞内シグナル活性化経路の比較検討で、Akt、ERK の活性化において両者に発現の差は認められなかった。NUGC4 以外のスキルス胃癌細胞株の中で、HGF 刺激で Akt、ERK の活性化が誘導されない株では、増殖活性は誘導されなかった。
- ⑤ EGFR 阻害と MET 阻害の両者併用による治療は、MET amplification (-) スキルス胃癌株 NUGC4 誘導性実験的がん性腹膜炎の発症を単剤治療に比して強く抑制し、大幅に予後を延長した。

4. 考察

MET amplification を有しないがマウス腹腔内移植により悪性腹水合併癌性腹膜炎病態を高頻度に発症するスキルス胃癌株 NUGC4 を用いて、本病態形成への HGF ならびに EGFR リガンド両者の相互促進作用の検討を行った結果、EGFR リガンドは、MET の transactivation 誘導を介して活性化すること、さらに、HGF は本 EGFR リガンドをオートクリン機序で10倍近く多量に産生誘導した。HGF 刺激による増殖活性誘導には、スキルス胃癌でも Akt、ERK の活性化の誘導がない株では増殖活性が誘導されないこと、さら

に、非スキルス胃癌で Akt、ERK の活性化が誘導されているにもかかわらず増殖活性が誘導されないことから、増殖活性へのスイッチ（増殖シグナル経路抑制因子の存在など）がスキルス・非スキルス胃癌の間で異なる可能性が考えられた（図1）。In vivo における NUGC4 株を用いた検討で、EGFR 経路ならびに MET 経路これら両経路の、単独あるいは両経路の阻害は、EGFR 経路阻害に比して MET 経路阻害がより抑制効果が高く、さらに両阻害剤の併用により MET 阻害剤単独に比してさらなる抑制効果が発揮され生存期間の大幅な延長が得られた。このことは、胃癌治療における両経路同時阻害が有効である可能性が示唆される。

【近況】

金沢では、今年2週間ほど桜を楽しむことができました。そんな桜にも触発されてか、研究もより一層発展させ華など咲かせたいものと意気込んだりする今日この頃です。