

Triple inhibition of EGFR, Met, and VEGF suppresses regrowth of HGFtriggered,erlotinib-resistant lung cancer harboring an EGFR mutation

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード: 作成者: 中出, 順也, Nakade, Junya メールアドレス: 所属: 金沢大学, 金沢大学, 金沢大学
URL	http://hdl.handle.net/2297/42031

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2433 号 氏名 中出 順也
論文審査担当者 主査 吉崎 智一
副査 太田 哲生
源 利成



学位請求論文

題名 Triple inhibition of EGFR, Met, and VEGF suppresses regrowth of
HGF-triggered, erlotinib-resistant lung cancer harboring an EGFR mutation
邦訳: EGFR/Met/VEGFR2 の共阻害は EGFR 変異肺がんの HGF による
EGFR-TKI 耐性を克服する

掲載雑誌名 *Journal of Thoracic Oncology* 平成 26 年 2 月 24 日論文 accept

【背景・目的】

近年、非小細胞肺がんにおいて上皮成長因子受容体 (EGFR) の遺伝子変異や EML4-ALK 遺伝子転座の出現等の driver oncogene が同定され、その臨床応用により治療成績が向上している。しかし EGFR 変異肺がんに対し EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) を投与すると、初めは著効しその後獲得耐性による腫瘍の再増殖が発現する為、獲得耐性の克服は重要な臨床的課題である。

EGFR-TKI に対する耐性獲得要因として、EGFR T790M 遺伝子変異、肝細胞増殖因子 (HGF) の受容体である Met の恒常的活性化、NFkB 経路や Gas6-AXL の活性化、非小細胞がんから小細胞がんへの変化等が報告されている。我々も HGF の過剰発現にて Met/Gab1/PI3K シグナルが活性化され EGFR-TKI 耐性が誘導されること、HGF が Met/Gab1 を介し EGFR 変異肺がんの血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 産生を刺激し血管新生を促進することで相乗的に EGFR-TKI 耐性が誘導されることを見出した。今回、Met/VEGFR2-TKI である TAS-115 と EGFR-TKI であるエルロチニブの併用にて、Bypass シグナルである Met と血管新生作用を有する VEGF および driver シグナルである EGFR を同時抑制し HGF による EGFR-TKI 耐性をより効果的に克服できるかを検証した。

【方法・結果】

VEGFR2 阻害活性の対照薬として Met 阻害活性を有するが VEGFR2 阻害活性のないクリゾチニブを用いた。EGFR 変異肺がん株 (PC-9, HCC827) を用いた *in vitro* の検討にて TAS-115 とクリゾチニブは共に Met を阻害し HGF による VEGF 産生刺激を阻害した。また HGF 存在下にて EGFR-TKI 感受性を回復させた。さらに HGF 遺伝子導入株 PC-9/HGF を用いた *in vivo* モデルにおいて、TAS-115 単剤はクリゾチニブ単剤と比較し著明な腫瘍血管新生抑制作用を示した。さらに TAS-115 とエルロチニブの併用は、VEGF 抗体ベバシズマブとエルロチニブおよびクリゾチニブの 3 剤併用と比較し有意な腫瘍増殖抑制効果を示した。また、治療終了後 10 日間の休薬にてエルロチニブとクリゾチニブの 2 剤併用および前述の 3 剤併用では腫瘍サイズがそれぞれ 4.5 倍、3.3 倍に増大したが、TAS-115 とエルロチニブの併用では 1.7 倍に留まり有意な腫瘍再増殖抑制効果と共に有意な腫瘍血管数の減少およびアポトーシス細胞数の増加が認められた。

【結論】

TAS-115 とエルロチニブの併用は HGF 存在下での EGFR 変異肺がん細胞の EGFR-TKI 感受性を回復させると共に血管新生を強く阻害し HGF による EGFR-TKI 耐性を克服し得たことに加え、有意な腫瘍再増殖抑制効果を示した。以上より EGFR/Met/VEGFR2 の共阻害は HGF による EGFR-TKI 耐性の克服に対し有用な可能性が示唆された為、今後の実臨床の進展に貢献すると考えられ学位授与に値すると評価された。