

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591921

研究課題名(和文) HGF/cMET axisとHB-EGFを標的とした胃癌標的治療法の開発

研究課題名(英文) Novel target therapy for the HGF/cMET axis and HB-EGF in gastric cancer

研究代表者

安本 和生 (Yasumoto, Kazuo)

金沢大学・がん進展制御研究所・准教授

研究者番号：90262592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：胃癌診療、とくにスキルス胃癌において、悪性腹水を伴う癌性腹膜炎は治療に難渋する最も予後不良な病態で、本病態に対する新たな治療法開発は喫緊の重要課題である。

本研究では、ヒトスキルス胃癌細胞株を用い、HGFならびに受容体であるMETを主な標的に、*in vitro*, *in vivo*におけるHGFによる活性誘導の有無・METインヒビターによるそれら活性誘導阻害効果について検討した。スキルス胃癌はマウスに悪性腹水伴うがん性腹膜炎を形成した。間質誘導性のHGFがMetを介して増殖・細胞内シグナル活性化が関与することが判明した。MET-TKIによる治療は、スキルス胃癌進展を制御する新規標的治療となりうる。

研究成果の概要(英文)：Scirrhous gastric cancer frequently develops into peritoneal carcinomatosis with malignant ascites. We investigated the role of the HGF/MET axis in peritoneal carcinomatosis in scirrhous cancer. Scirrhous cell lines produced peritoneal carcinomatosis with massive ascites after intraperitoneal injection in nude mice. Their proliferation was stimulated by exogenous HGF *in vitro*. MET-TKIs inhibited HGF-stimulated proliferation of scirrhous cells. Furthermore, MET-TKIs prolonged the survival of mice bearing established tumors by scirrhous cells. In clinical specimens, HGF was markedly produced by stromal fibroblasts in scirrhous cancer. Our results strongly suggest that paracrine HGF-induced activation of MET-mediated signaling pathways plays an important role in the pathogenesis of peritoneal carcinomatosis in scirrhous gastric cancer. Thus, MET signaling pathway may be a potential therapeutic target for peritoneal carcinomatosis of gastric cancer, even without MET amplification.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科計臨床医学・消化器外科学

キーワード：胃癌 がん性腹膜炎 HGF/MET axis 分子標的治療

1. 研究開始当初の背景

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。我々は初めて、CXCR4/CXCL12 axis (Yasumoto K, et al. Cancer Res 2006; 66;2181-7) が、さらにEGFR/EGFRリガンド(amphiregulinならびにHB-EGF) axis (Clin Cancer Res 2011; in press) が、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見出した。本病態の発症進展を効果的に阻止するには、本質的に関わる因子の同定とその制御に基づく新規標的治療法の開発が急務の重要課題である。

2. 研究の目的

本研究では、高度な間質増生を伴うスキルス胃癌が高頻度に癌性腹膜炎を発症するという重要な臨床知見を踏まえ、癌の微小環境の新たな視点に基づく解析(癌間質誘導性Hepatocyte Growth Factor (HGF)を主な標的として上記2つの機序(CXCR4/CXCL12 axisならびにEGFR/EGFR ligands axis)との相互促進作用の詳細な検討)から、真の胃癌標的治療法の確立を目指す。

3. 研究の方法

ヒト胃癌細胞ならびに初代培養線維芽細胞におけるcMETならびにHGFの蛋白発現を検討する。次に、ヒト組織サンプルを用いて免疫染色により、胃癌原発巣(期 期:肝転移発症群および癌性腹膜炎発症群, 50例)におけるcMETならびにHGFの発現を検討する。癌性腹水中のHGF蛋白誘導の有無を検討する。胃癌におけるHGFの産生誘導機序(オートクリン・パラクリン機序など)ならびに生物学的意義を詳細に検討する。マウスがん性腹水モデルを用いてMETシグナル活性化の阻害による本病態抑制の有無について検討する。

4. 研究成果

スキルス胃癌は、急速な発育進展を特徴とし高頻度に癌性腹膜炎を発症する難治性で予後不良な疾患である。

われわれは、本病態形成進展における真の分子機構を明らかにすべく精力的に研究を進めてきた。これまでに、1)特徴的な腹膜への選択的転移形成にはスキルス胃癌細胞特異的に発現するCXCR4が関与すること、CXCR4の治療標的としての意義と再発高リスク群への先回り術中標的療法の可能性を示した(Cancer Res 2006)。さらには、2)転移臓器である腹腔内で癌性腹膜炎の形成進展における特異的癌微小環境の分子機構を詳細に解析し、選択的CXCR4発現スキルス胃癌細胞のEGFR/EGFRリガンドAmphiregulinによるオートクリン・パラクリン増殖・浸潤メカニズム、EGFRの治療標的分子としての意義(Clin Cancer Res 2011, Highlights)を明らかにしてきた。

さらに、特徴的な高度間質増生を伴うび浸潤発育の分子病態基盤を明らかにすることこそが、悪性腹水を伴う癌性腹膜炎発症の成因を明らかにし、新たな標的治療法確立に繋がると考え、今回HGF(scatter factor)の役割を検討した。その結果、1)HGFによるスキルス胃癌細胞上CXCR4発現の増強ならびに運動性、増殖・不死化の亢進 2)HGFによるスキルス胃癌細胞からのAmphiregulin(強力な増殖能あり)の高産生誘導 3)間質細胞からのHGF高産生と癌性腹水中HGF高濃度の存在が判明した。さらには、HGFレセプターであるMETの活性化が本病態形成に深く関与すること、METの活性化を抑制しHGF/MET経路を選択的に遮断するMET阻害剤による治療実験を行い、スキルス腹水癌モデルにおいて腹水産生抑制を伴う癌性腹膜炎病態の著明な改善による大幅な予後改善をもたらすことを明らかにした。

以上より、CXCR4を主なターゲットとし

て EGFR/EGFR リガンド Amphiregulin 経路に加え、HGF/MET 経路の遮断を治療標的とする分子標的治療は、スキルス胃癌病態特異的な標的治療として大いに期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 10 件)

1. Zhao, L, Yasumoto, K*, Yano, Seiji, et al. 10 名中 2 番目 Paracrine activation of MET promotes peritoneal carcinomatosis in scirrhus gastric cancer. **Cancer Sci** 2013;104:1640-6 (査読有)
2. Ishikawa D, Yasumoto K, Yano S, et al. 15 名中 10 番目 mTOR inhibitors control the growth of EGFR mutant lung cancer even after acquiring resistance by HGF. **PLoS One** 2013; 8:e62104. (査読有)
3. 安本 和生 1 名中 1 番目 最新胃癌学 スキルス胃癌 治療に向けた基礎研究 -CXCR4, MET, amphiregulin と癌性腹膜炎形成 - **日本臨床** 2013;72:642-6 (査読無)
4. Nakagawa T, Yano S, et al. 11 名中 11 番目 EGFR-TKI resistance due to BIM polymorphism can be circumvented in combination with HDAC inhibition. **Cancer Res** 2013;73:2428-34. (査読有)
5. Sano T, Yano S, et al. 9 名中 9 番目 Novel PI3K-mTOR inhibitor, BEZ235, circumvents erlotinib -resistance of EGFR mutant lung cancer cells triggering by HGF. **Int J Cancer** 2013;133:505-13. (査読有)
6. Wang W, Yano S, et al. 13 名中 13 番目 Met Kinase Inhibitor E7050 Reverses Three Different Mechanisms of Hepatocyte Growth Factor-induced Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance in EGFR Mutant Lung Cancer. **Clin Cancer Res** 2012;6:1663-71. (査読有)
7. Yamada T, Yano S, et al. 12 名中 12 番目 Paracrine receptor activation by microenvironment triggers bypass survival signals and ALK inhibitor-resistance in EML4-ALK lung cancer cells. **Clin Cancer Res** 2012;13:3592-602. (査読有)
8. Takeuchi S, Yano S, et al. 14 名中 14 番目 Dual inhibition of Met kinase and angiogenesis to overcome HGF-induced EGFR-TKI resistance in EGFR mutant lung cancer. **Am J Pathol** 2012;3:1034-43. (査読有)
9. Yasumoto K*, Yano S, et al. 11 名中 1 番目 The EGFR ligands amphiregulin and heparin-binding EGF-like growth factor promote peritoneal carcinomatosis in CXCR4-expressing gastric cancer. **Clin Cancer Res** 2011;17:3619-30. (査読有)
10. Li Q, Yasumoto K, Yano S, et al. 13 名中 12 番目 Pleural mesothelioma instigates tumor associated fibroblasts to promote progression via malignant cytokine network. **Am J Pathol** 2011;179:1483-93. (査読有)

[学会発表](計 6 件)

1. 安本和生, Zhao Lu, 矢野聖二: MET シグナル活性化はスキルス胃癌がん性腹膜炎病態形成に深く関与する. WS7 がん転移の病理・病態 第 22 回日本がん転移学会学術集会・総会 松本 2013 年 7 月 11 日
2. 安本和生: スキルス胃癌形成性腹膜炎発症機序の解明とその標的分子制御 第 22 回 日本癌病態治療研究

- 会 WS <Award> 東京, 2013年6月28日
3. Yasumoto K. :EGFR ligand promote peritoneal carcinomatosis in CXCR4-expressing gastric cancer. 10th International gastric cancer congress (IGCC), Verona, Italy, June 20, 2013.
 4. 安本和生, 矢野聖二: 胃癌腹膜播種形成におけるサイトカインからみた分子機構の解明と新規特異的な標的治療法の開発 < Surgical Science and State of the Art > 第113回日本外科学会学術総会 福岡, 2013年4月11日
 5. 安本和生, 山田忠明, 川島篤弘, 矢野聖二: がん微小環境からみた臓器特異的転移機序の解析ならびに新規標的分子阻害 第21回日本転移学会 シンポジウム1 (指定演題) -微小環境からみた臓器特異的がん転移- 広島, 2012年7月12日
 6. 安本和生, 山下 要, 川島篤弘, 矢野聖二: ケモカイン CXCR4 発現胃癌による癌性腹膜炎発症機序の分子生物学的解明ならびに標的治療法の開発 第66回日本消化器外科学会総会 WS10「消化器癌に対する分子生物学の臨床応用(上部消化管)」, 名古屋, 2011年7月15日
 - 7.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安本 和生 (YASUMOTO Kazuo)

金沢大学・がん進展制御研究所・准教授

研究者番号: 90262592

(3) 連携研究者

矢野 聖二 (YANO Seiji)

金沢大学・がん進展制御研究所・教授

研究者番号: 30294672