

## 21J-am04S

癌遺伝子産物 HER3 と MET を標的とした革新的ヒト大腸癌治療に向けた研究  
○山崎 晶貴<sup>1</sup>, 原 雄大<sup>1</sup>, 三宅 陸斗<sup>1</sup>, 益子 高<sup>1</sup> (近畿大薬)

大腸癌は、世界的に死亡率が高い難治性癌であり、より効果の高い治療標的の探索が求められている。近年、悪性腫瘍は異なる性状の癌細胞集団から成るという癌不均一性が問題視される。すなわち、単一分子を標的にした治療の効果は限定的なものになると考えられる。したがって、複数の分子標的の同時阻害により、治療の効果を高めることが出来ると考えられる。我々は、これまでに研究室で独自に開発した種々のモノクローナル抗体 (mAb) を用いて、多数のヒト大腸癌細胞株表面に存在する膜タンパク質の発現を解析した結果、HER3 と MET の発現に正の相関関係があることを見出した。そこで本研究では、大腸癌における HER3 と MET の細胞増殖への関わりと、治療標的としての有用性を追求した。SW1116 大腸癌細胞への HER3 リガンド/ニューレグリン 1 (NRG-1)、MET リガンド/肝細胞増殖因子 (HGF) を用いた刺激は、単独刺激と比べ併用刺激時に、ERK のリン酸化および細胞増殖能を亢進した。また、長時間の NRG-1 単独刺激で MET のリン酸化が誘導された。これについては、HER2/HER3 のヘテロダイマー形成が促進され、転写因子 FOXM1 の発現増加を介した MET の発現増加による、自己リン酸化の関与が考えられた。In vitro 系において、抗 HER3 mAb および MET 阻害薬の併用は、単独処理と比べ、より強く細胞増殖を阻害した。In vivo xenograft マウスモデルにおいても、抗 HER3 mAb と MET 阻害薬は、単独処理では効果の無い用量でも、併用時に有意に腫瘍増殖を阻害した。以上の結果は、大腸癌において、HER3/MET が協調的に癌細胞増殖を促進すること、また、両分子が治療標的として有用である可能性を示している。