

EGFR に着目した Triple Negative Breast Cancer の分子病態解明

○関根 直輝¹, 東阪 和馬^{1,2}, 芳賀 優弥¹, 楊 立立¹, 清本 琴淑¹, 林 穎¹, 辻野 博文¹, 長野 一也¹, 堤 康央^{1,3} (¹阪大院薬, ²阪大院医, ³阪大 MEI セ)

【背景・目的】乳がんにおける有用な治療標的 (HER2/ER/PR) が、いずれも陰性の症例である Triple Negative Breast Cancer (TNBC) は、他の乳がん症例と比較して概して予後が悪い。そのため、新規治療法の確立を目指し、上皮成長因子受容体 EGFR をはじめとした、多くの候補分子が挙げられてきたが、細胞株ごとの発現やそれに起因する分子病態の違いに着目した情報が乏しいことから、治療標的としての確立には至っていない。従って、それら候補分子の TNBC 細胞株ごとの発現やシグナル伝達経路の違いを解明することが、TNBC の分子病態の理解、ひいては有効な治療法の確立につながると考えられる。本観点から我々は、EGFR に着目した分子病態の解明に取り組んでおり、EGFR の発現が認められた複数の TNBC 細胞株において、EGFR 活性阻害剤として知られている Lapatinib の障害性に違いがあることをこれまでに明らかとしてきた。そこで本検討では、Lapatinib が異なる細胞障害性を示した原因を追求するため、その詳細な分子機序の解明を試みた。

【方法・結果・考察】Lapatinib により EGFR の活性を阻害した際の、EGFR の下流分子である Akt と Erk の活性変動を Western blotting により評価した。その結果、EGFR 高発現、かつ、Lapatinib による高い細胞障害性が認められた MDA-MB-468 と、EGFR の発現が認められたものの、障害性を示さなかった HCC1806 において、Akt と Erk の活性低下が認められた。一方で、EGFR 低発現、かつ、細胞障害性が認められなかった HCC1395 においては、Akt と Erk の活性低下は認められず、他の増殖関連因子が細胞障害性に関わっている可能性が考えられた。そこで現在、Akt と Erk 以外の増殖関連因子の関与について検討することで、異なる治療反応性を示した原因を追求している。