

令和元年6月11日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10681

研究課題名(和文) HER2新規結合分子サイトケラチン19に着目したHER2活性癌の新規治療法

研究課題名(英文) Novel therapeutic method for HER2 active cancer focusing on HER2 novel binding molecule cytokeratin 19

研究代表者

宗 淳一 (SOH, JUNICHI)

岡山大学・大学病院・講師

研究者番号：90559890

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：HER2蛋白は、肺癌・胃癌などで活性化する。既存のHER2分子標的薬は効果や薬剤耐性の問題があり、HER2活性型腫瘍への新しい戦略が必要である。HER2蛋白活性化に關与する新規分子サイトケラチン19を同定した。胃癌細胞株に対するHER2分子標的薬(Afatinib)の治療効果(in vitro&vivo)を報告した。Afatinibの適応がないHER2変異陽性がん患者において、探索的に使用し、その治療効果を報告した。HER2活性型肺癌細胞株における汎HER阻害剤Neratinibの治療効果(in vitro&vivo)を報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の検討は、HER2活性型腫瘍における病態の解明の一助となると同時に、新規HER2標的薬の治療効果を基礎的に検討した。また、HER2阻害薬の適応を持たない腫瘍において、実臨床においてその治療効果を検証し、その有用性を示すことができた。現在、遺伝子プロファイルに基づく治療戦略が脚光を浴びているが、本研究のアプローチはまさに体现するものであり、社会的意義は大きいと考える。今後、同様のアプローチにより、多くの知見を積み、がん治療の治療成績がさらに改善することを期待する。

研究成果の概要(英文)：The HER2 protein is activated in lung cancer, gastric cancer, and breast cancer. Although HER2 gene mutation / amplification is observed in lung cancer, HER2 gene amplification in particular is noted as a factor contributing to acquired resistance of EGFR tyrosine kinase inhibitors. Existing HER2 molecule-targeted drugs have problems with efficacy and drug resistance, and new therapeutic strategies for HER2-active tumors are needed. We identified a novel molecule cytokeratin 19 (one of the intermediate filaments of the cytoskeleton) involved in HER2 protein activation. Furthermore, we reported the therapeutic effect (in vitro & vivo) of HER2 molecule targeting drug (Afatinib) on gastric cancer cell lines. We used it exploratorily in HER2 mutation positive cancer patients without Afatinib indication and reported its therapeutic effect. The therapeutic effect (in vitro & vivo) of pan-HER inhibitor Neratinib in HER2-activated lung cancer cell line was also reported.

研究分野：呼吸器外科学、胸部悪性腫瘍の分子生物学

キーワード：HER2 サイトケラチン19



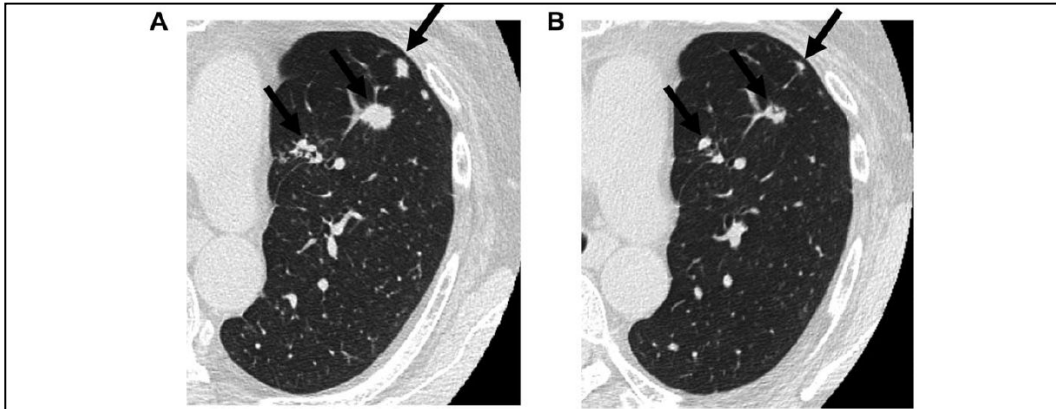


Figure 1. Effect of afatinib in Patient 1 with an *ERBB2* G660D mutation. Computed tomography scan of the chest before (A) and after (B) treatment with afatinib. Shrinkage of multiple lung nodules (arrows) was observed.

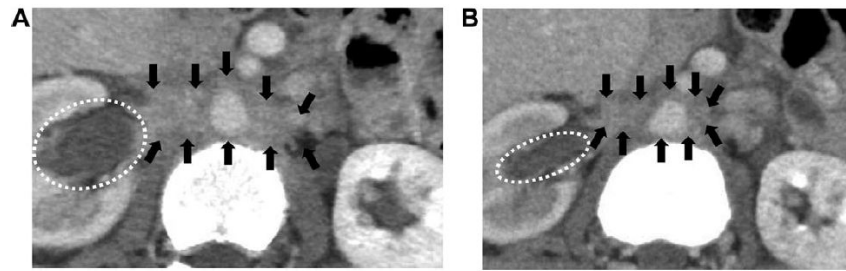
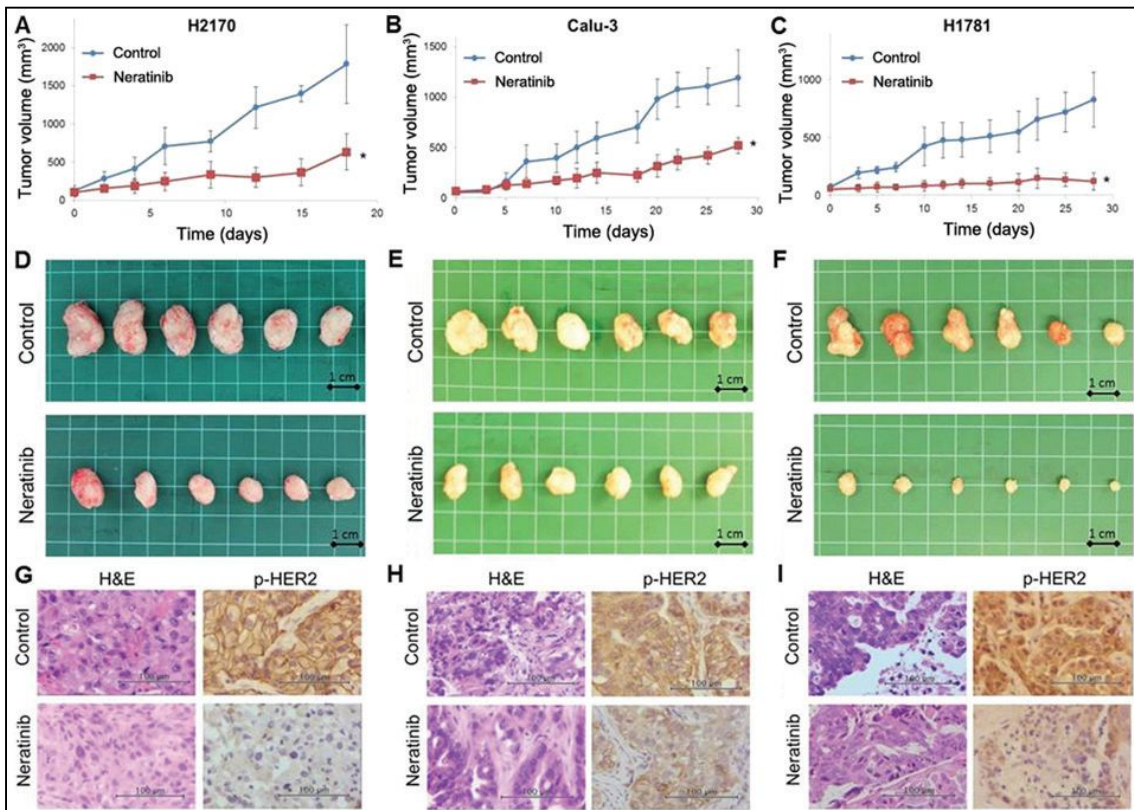


Figure 2. Effect of afatinib in Patient 2 with *ERBB2* G660D and S310F mutations. Computed tomography scan of the abdomen before (A) and after (B) treatment with afatinib. Shrinkage of the metastatic region of the para-aorta (region circled with arrows) and improvement of hydronephrosis (region circled with dots) were observed.

さらには派生的な研究を進め、HER2 活性型肺癌に対して、汎 HER 阻害剤 Neratinib が有効であること（下図 Ogoshi et al. *Oncology Letters* 2019）を *in vitro*・*in vivo* に検討し、報告した。



## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

Ogoshi Y, Shien K, Yoshioka T, Torigoe H, Sato H, Sakaguchi M, Tomida S, Namba K, Kurihara E, Takahashi Y, Suzawa K, Yamamoto H, Soh J, Toyooka S. Anti-tumor effect of neratinib against lung cancer cells harboring HER2 oncogene alterations. *Oncology Letters* 2019 17: 2729 – 2736 査読有

Yamamoto H, Toyooka S, Ninomiya T, Matsumoto S, Kanai M, Tomida S, Kiura K, Muto M, Suzawa K, Desmeules P, Kris MG, Li BT, Ladanyi M. Therapeutic Potential of Afatinib for Cancers with ERBB2 (HER2) Transmembrane Domain Mutations G660D and V659E. *Oncologist* 2018 23:150-154 査読有

Yoshioka T, Shien K, Namba K, Torigoe H, Sato H, Tomida S, Yamamoto H, Asano H, Soh J, Tsukuda K, Nagasaka T, Fujiwara T, Toyooka S. Antitumor activity of pan-HER inhibitors in HER2-positive gastric cancer. *Cancer Sci.* 2018 (109) 1166-1176 査読有

Ohtsuka T, Sakaguchi M, Soh J, Toyooka S et al. Interaction of cytokeratin 19 head domain and HER2 in the cytoplasm leads to activation of HER2-Erk pathway. *Scientific Reports* 2016 (23) e39557 査読有

〔学会発表〕(計 1 件)

Yusuke Ogoshi, Shinichi Toyooka, Junichi Soh, Hiromasa Yamamoto, Kazuhiko Shien, Hidejiro Torigoe, Hiroki sato, Takahiro Yoshioka, Kei Namba, Yuta Takahashi, and Eisuke Kurihara. Antitumor effect of neratinib in lung cancers harboring HER2 oncogene alterations AACR2018 (国際学会)

〔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)研究分担者

研究分担者氏名：三好 新一郎

ローマ字氏名：Shinichiro Miyoshi

所属研究機関名：岡山大学

部局名：医歯薬学総合研究科

職名：特命教授

研究者番号 (8桁)：00190827

研究分担者氏名：富田 秀太

ローマ字氏名：Shuta Tomida

所属研究機関名：岡山大学

部局名：医歯薬学総合研究科

職名：准教授

研究者番号 (8桁)：10372111

研究分担者氏名：豊岡 伸一

ローマ字氏名：Shinichi Toyooka

所属研究機関名：岡山大学

部局名：医歯薬学総合研究科

職名：教授

研究者番号（8桁）：30397880

研究分担者氏名：山本 寛斉

ローマ字氏名：Hiromasa Yamamoto

所属研究機関名：岡山大学

部局名：大学病院

職名：助教

研究者番号（8桁）：40467733

研究分担者氏名：阪口 政清

ローマ字氏名：Masakiyo Sakaguchi

所属研究機関名：岡山大学

部局名：医歯薬学総合研究科

職名：教授

研究者番号（8桁）：70379840

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。