

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24790945

研究課題名(和文) ヒト下垂体腺腫における ErbB 受容体ファミリー機能の解明

研究課題名(英文) Investigate the role of ErbBs in pituitary adenoma

研究代表者

福岡 秀規 (Hidenori, Fukuoka)

神戸大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80622068

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：下垂体腺腫に対する薬物治療は現時点ではドパミン受容体作動薬、ソマトスタチン受容体作動薬の2種類しかありません。また、プロラクチノーマを除く腫瘍は手術が第一選択です。我々はこれまで下垂体腺腫の薬物治療のターゲットとしてEGF受容体に関連している事を示してきましたが、今回EGF受容体のファミリーであるErbBについて詳しく調べました。下垂体腺腫の中でも特に治療が困難であるクッシング病について今回主に調べたところ、ErbB受容体のうちErbB4という受容体がホルモンを抑えるためにターゲットとなる可能性を示唆する結果を得る事が出来ました。

研究成果の概要(英文)：There are only two kinds of drugs available for pituitary adenomas, including dopamin agonist and somatostatin analog. And surgical treatment is the first choice for the tumors except prolactinomas. We have reported the EGF receptor as a therapeutic target for pituitary adenomas. In this project, we investigated the family of EGF receptor, namely ErbBs in detail. We found ErbB4, especially in Cushing's disease, could be a target to suppress the hormone synthesis and secretion from the tumors. This result could be an further development of new drug for these disease.

研究分野：内分泌代謝

キーワード：内分泌学 分子標的薬 腫瘍学 細胞周期 転写因子

1. 研究開始当初の背景

下垂体腺腫は人口の約 10 - 15%に認められることが剖検検体を用いた結果から示されており、比較的頻度の高い脳腫瘍として認識されている。成長ホルモン (GH) 産生下垂体腫瘍 (GHoma) は下垂体腺腫の 21%を占めている。その臨床的特徴として

**腫瘍自体による局所症状**;頭痛、視野欠損など、

**腫瘍より自律性に分泌される GH による症状**;末端肥大、顔貌異常、睡眠時無呼吸症候群、心肥大、糖尿病、脂質異常症、高血圧、動脈硬化症、大腸癌、甲状腺癌など

**下垂体ホルモン分泌障害に伴う症状**;性腺機能不全、甲状腺機能低下症、副腎不全などと多彩な徴候を呈し、死亡率が上昇することが知られている。また本疾患は、40 - 50 台と比較的若年に多く、患者の Quality of life の低下をきたしていることが最近の研究で明らかとなっている。現在本疾患に対する根治的薬物療法は確立していない

下垂体腫瘍の腫瘍化メカニズムには細胞周期の制御の破綻が関連していることが知られており (*Nat. Endocrinol. Rev.* 2011)、我々は細胞周期の上流として位置し、下垂体腫瘍において過剰発現している growth factor である ErbB 受容体 family に着目し、ErbB1 (EGFR), ErbB2 (HER2) のチロシンキナーゼ阻害剤が PRLoma、ACTH 産生下垂体腺腫 (ACTHoma) において、その分子標的薬となりうることを示した。

2. 研究の目的

本研究の目的は下垂体腺腫における ErbB 受容体ファミリーの役割を明らかにし、ErbB 受容体ファミリーが下垂体腺腫における薬物治療に対する分子標的となりうるかを検討し、臨床応用に結びつける事である。

3. 研究の方法

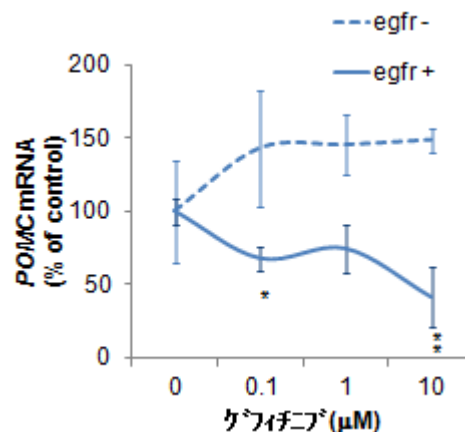
ヒト下垂体腫瘍に対する外科的摘出術後、コラゲナーゼなどの酵素を用いて初代培養系を作成し、ErbB 受容体に対するチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) 処理を行った。TKI としては EGFR (ErbB1) 特異的なゲフィチニブ、ErbB1-4 すべての TKI であるカネルチニブを用いた。ホルモン合成は RealTime PCR 法、培養液中へのホルモン分泌は Radio Immunoassay (RIA) を用いて測定した。

腫瘍中の ErbB 受容体発現を Realtime 法と免疫染色を用いて確認し、発現量を (-), (+), (++) に分けて分類し、ゲフィチニブに対する反応性、カネルチニブに対する反応性と比較検討した。

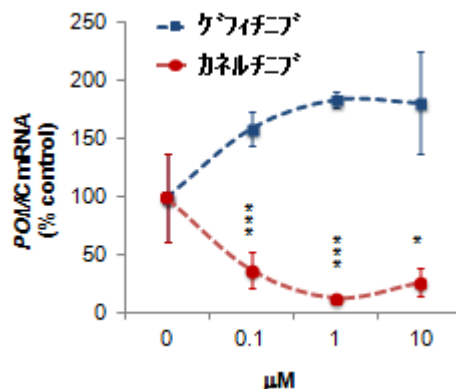
次に ErbB 受容体の下流で下垂体腫瘍化機構に重要で、転写合成にも関連していると考えられている Cyclin E の関与について、Cyclin E 阻害薬であるロスコピチンと ErbB4 のリガンドである Neuregulin 1, Neuregulin 4 を用いてホルモン合成に与える影響を測定することにより検討した。

4. 研究成果

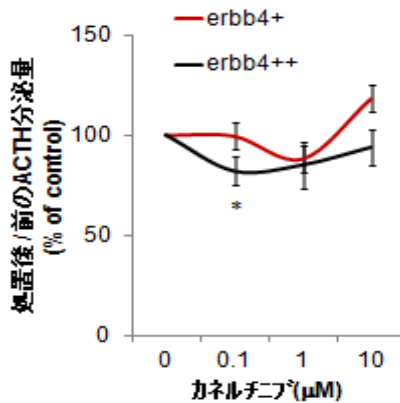
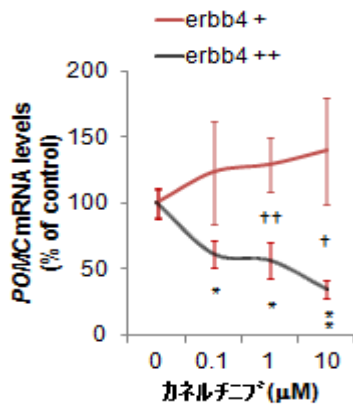
今回は主に ACTH 産生腫瘍について検討を行った。ACTH の前駆体である POMC について細胞中での mRNA 発現を測定したところ、既報の通りゲフィチニブは EGFR を発現する腫瘍に追い得て POMC 発現を抑制し、EGFR 発現のない腫瘍においてその効果を認めなかった。



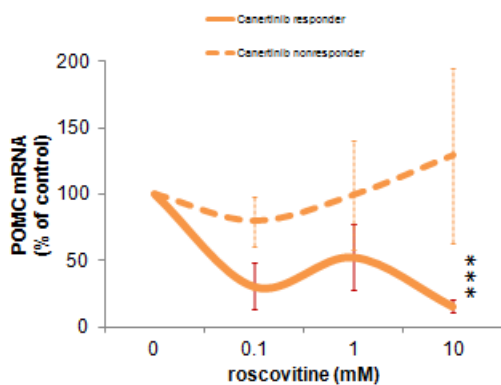
POMC 抑制効果においてゲフィチニブ耐性を示した腫瘍に対してカネルチニブ投与を行ったところ POMC 抑制効果を認めた。この事は EGFR 以外の ErbB 受容体が POMC 合成に関わっている事を示す結果であった。



ErbB 受容体ファミリーの発現量と比較したところ、ErbB4 受容体発現の多い腫瘍でカネルチニブの POMC 抑制効果、また RIA 法にて測定した ACTH により培養液中への ACTH 分泌抑制効果が高い事が明らかとなった。



次にカネルチニブがどのように POMC を抑制するかを調べるため、POMC の上流として知られている Cyclin E の阻害薬である Roscovitine を用いて検討を行った。カネルチニブによく反応した腫瘍では Roscovitine に対する反応性が良好であった。



以上の事から ErbB4 が Cyclin E を介して POMC を抑制しているのではないかと考え現在さらなる機序について検討している。

## 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4件)

1. New potential targets for treatment of Cushing's disease: epithelial growth factor receptor and cyclin-dependent kinases.

Fukuoka H.

Pituitary. 2015;18(2):274-8.

doi: 10.1007/s11102-015-0637-6.

2. The role of genetic and epigenetic changes in pituitary tumorigenesis.

Fukuoka H, Takahashi Y.

Neurol Med Chir (Tokyo).

2014;54(12):943-57.

3. ErbB receptor-driven prolactinomas respond to targeted lapatinib treatment in female transgenic mice.

Liu X, Kano M, Araki T, Cooper O, Fukuoka H, Tone Y, Tone M, Melmed S.

Endocrinology. 2015;156(1):71-9.

doi: 10.1210/en.2014-1627.

4. D-dimer as a significant marker of deep vein thrombosis in patients with subclinical or overt Cushing's syndrome.

Fukuoka H, Takeuchi T, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Hirota Y, Iguchi G, Takahashi Y.

Endocr J. 2014;61(10):1003-10.

〔学会発表〕(計3件)

1. 第87回日本内分泌学会学術総会(2014/4/24)  
福岡秀規、井口元三、松本隆作、坂東弘教、隅田健太郎、西澤衡、高橋路子、井下尚子、山田正三、高橋裕

ACTH産生下垂体腫瘍におけるカネルチニブのPOMC発現抑制効果とEGF受容体ファミリー発現量との関連

2. END02014 (2014/6/21)

Hidenori Fukuoka, Genzo Iguchi, Ryusaku

Matsumoto, Hironori Bando, Kentaro Suda,

Hitoshi Nishizawa, Michiko Takahashi,

Song-Guang Ren, Shozo Yamada, Yutaka Takahashi

ErbB4 and ErbB3 Mediate ACTH Suppression by

Canertinib in human Pituitary Corticotroph

Adenoma Cells

3. 第88回日本内分泌学会学術総会

(2015/4/23)

福岡秀規

下垂体腺腫の薬物療法 現況と今後の展望

〔図書〕(計2件)

1. 内分泌代謝疾患 Clinical Question 100  
診断と治療社 (2014)  
福岡 秀規、高橋 裕

2. Endocrinology and Metabolism Clinics of  
North America  
Elsevier (2015)  
Hidenori Fukuoka

〔その他〕

ホームページ等

神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分  
泌・総合内科学分野 糖尿病・内分泌内科学  
部門

<http://www.med.kobe-u.ac.jp/im2/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

福岡 秀規 (FUKUOKA Hidenori)  
神戸大学医学部附属病院・助教  
研究者番号：80622068

(2)研究分担者

( )

研究者番号：

(3)連携研究者

( )

研究者番号：