

EGFR/Her family に対する阻害剤開発のキーワードは "signalling in trans"

須藤龍彦

BCR-ABL のチロシンキナーゼ特異的阻害剤(TKI)が、BCR-ABL に依存するほぼすべての白血病患者に効果があることから、他のチロシンキナーゼに依存する癌でも TKI 治療が同様に有望視されている。その中で、ある種の乳がんの進行が、過剰に、しかも継続的に活性化した EGFR あるいは Her2 に依存していることが示唆されてきた。Her ファミリーの制御機構の全容が明らかになったわけではないが、理論的には、TKI によって治療可能であると考えられる。しかし、細胞レベルまでの阻害が顕著であるにもかかわらず、経口投与可能な候補薬剤が臨床でごく限られた患者にしか効かない。このことが、これまでの TKI によるがん治療の流れに疑問を投げかけている。今回筆者らは、RTK のシグナルを伝える不活性型のアダプターパートナーが、阻害剤の効果から逃れて、恒常的に活性を下流に伝えることを明らかにした。阻害剤治療が新たなリン酸化状態の平衡を生み出すことにより、今まで以上に強い情報が伝わるメカニズムがあることが明らかになったことは、疾病治療の標的分子、さらには評価方法を考える上で参考にすべき重要な概念だと考えて紹介する。

紹介論文

Escape from HER-family tyrosine kinase inhibitor therapy by the kinase-inactive HER3. Sergina NV et al. & Moasser MM (Department of Cellular and Molecular Pharmacology, UCSF) . *Nature*. 445, 437-441 (2007)

要旨

効果の高い抗がん剤開発の標的としてチロシンキナーゼが有望であることが明らかになってきた。しかしながら、Her (Human Epidermal growth factor Receptor)1/2 を *in vivo* で効果的に阻害する Her に対する TKI (チロシンキナーゼ阻害剤) 投与にもかかわらず、Her2 依存の乳がんにおいて限られた効力しか発揮できていない。理由は明らかではないが、特に重要な PI3K/AKT 経路が、キナーゼ活性のない Her3 の transphosphorylation(他の Her にリン酸化されて機能上活性化する)により支配されており、"signalling in trans" が複数のメンバーからなるこのファミリーでは鍵となる。今回、Her3、それに続く PI3K/AKT が、既存の HerTKI による阻害から逃れることを *in vitro* および *in vivo* の腫瘍で明らかにした。これは、ひとたび阻害された Her3 の補正のためにリン酸化平衡が高リン酸化側に移動することによって起きている。すなわち、TKI 処理による膜局在の Her3 量増加によるリン酸化の亢進と細胞内脱リン酸化活性の低下である。この平衡の移動は、AKT を介した負のフィードバックによるものである。Her3 は、TKI の直接の標的ではないが、Her2 の基質としての抵抗性は TKI の効果を消してしまう。実験的に siRNA で Her3 をなくすとアポトーシスに向かうことから、Her2 依存の癌が Her3 に完全に依存していることと、治療の魅力的な標的であることが証明された。しかし、Her3 経路は、Her2 が完全に阻害されないと阻害から逃げてしまうので、より強力な複数の TKI や、それらを組み合わせた戦略が必要である。また、HerTKI の効果を評価する際には、Her の自己リン酸化ではなく、Her3 の transphosphorylation を生物学的指標にすべきである。