

Mutant forms of EGFR promote HER2 trafficking through efficient formation of HER2-EGFR heterodimers

堤, 央乃

<https://hdl.handle.net/2324/6796057>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : © 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

氏名： 堤 央乃

論文名： Mutant forms of EGFR promote HER2 trafficking through efficient formation of HER2-EGFR heterodimers

(変異型EGFRは効率的なHER2-EGFRヘテロ二量体形成を介してHER2の細胞内輸送を促進する)

区分： 甲

論文内容の要旨

ヒト上皮成長因子受容体2 (HER2) は、HERファミリーに属する受容体型チロシンキナーゼである。*HER2* 遺伝子増幅陽性細胞においてホモ二量体を形成し細胞表面に保持されることが知られているが、*HER2* 遺伝子増幅陰性細胞におけるHER2の二量体形成や内在化、細胞内動態は未解明であった。上皮成長因子受容体 (EGFR) もHERファミリーに属する受容体であり、非小細胞肺癌において遺伝子変異が高頻度に報告されている。この*EGFR* 遺伝子変異がHER2の二量体化や内在化、細胞内動態にどのような影響を与えるかについても不明であった。

我々は、*HER2* 遺伝子増幅陰性の様々な癌細胞におけるHER2ホモ、ヘテロ二量体を近接ライゲーションアッセイ法により検出し、EGFRがHER2の細胞内輸送に与える影響をライブセルイメージングにより評価した。また、抗HER2抗体薬物複合体 (ADC) であるトラスツズマブ・エムタンシン (T-DM1) を用いて*EGFR* 遺伝子変異陽性肺癌に対する感受性を検討した。

その結果、*HER2* 遺伝子増幅陽性細胞と比較して*HER2* 遺伝子増幅陰性細胞のHER2は、主にEGFRとヘテロ二量体を形成し、EGFRと共に速やかに細胞内へ取り込まれた。さらに、*EGFR* 遺伝子変異陽性細胞においては、*EGFR* 遺伝子変異陰性細胞と比較してHER2-EGFRヘテロ二量体を多く形成し、HER2がより効率的にリソソームへ移行しており、T-DM1に対して高い感受性を示した。これらの結果により、変異型EGFRがHER2-EGFRヘテロ二量体の効率的な形成を通じて、HER2と結合したT-DM1のリソソームへの移行を促進することが示唆された。さらに、T-DM1の感受性は、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤耐性獲得後の肺癌細胞株においても保たれていた。

我々の研究成果は、HER2の細胞内輸送がEGFR、特に変異型EGFRによって影響を受けることを明らかにし、*EGFR* 遺伝子変異陽性肺癌の治療においてHER2を標的としたADCを使用する根拠になると考えられた。また、現在臨床で問題となっているEGFRチロシンキナーゼ阻害剤の耐性を克服する治療戦略となる可能性も示唆された。