



【本件リリース先】
文部科学記者会、科学記者会、
広島大学関係報道機関

令和3年10月29日

本件の報道解禁につきましては、令和3年
11月1日(月)午後7時以降にお願いいたし
ます。

EGFR 遺伝子異常が頭頸部がんや肺がんの 増殖・薬剤耐性を導く新たな分子機構を解明

【本研究成果のポイント】 論文掲載

- 頭頸部癌や肺癌における上皮成長因子受容体（EGFR）の遺伝子異常が、チロシンリン酸化を介してシグナル経路の一つである Hippo 経路を制御し、下流の癌遺伝子 YAP/TAZ を活性化させ、癌細胞の増殖亢進および EGFR 阻害薬に対する耐性を付与する新たな分子機構を解明しました。
- YAP/TAZ を標的とする薬剤を併用することで、EGFR 阻害薬への耐性獲得を防ぐ新たな治療法の開発が今後期待されます。

【概要】

広島大学病院口腔検査センターの安藤俊範助教(※)およびカリフォルニア大学サンディエゴ校の J. Silvio Gutkind 教授らの研究グループは、頭頸部癌や肺癌で生じる EGFR の遺伝子異常が、チロシンリン酸化を介して Hippo 経路を制御することで下流の癌遺伝子 YAP/TAZ を活性化し、癌細胞の増殖および EGFR 阻害薬への耐性を付与することを解明しました。

本研究により、EGFR 阻害薬への耐性獲得を防ぐために、YAP/TAZ を分子標的とする薬剤の併用が有効である可能性が示唆されます。

本研究の成果は、英国時間の 2021 年 11 月 1 日午前 10 時（日本時間 2021 年 11 月 1 日午後 7 時）に「Communications Biology」オンライン版に掲載されます。

論文タイトル

EGFR Regulates the Hippo Pathway by Promoting the Tyrosine Phosphorylation of MOB1

著者

Toshinori Ando^{1,2}, Nadia Arang^{1,3}, Zhiyong Wang¹, Daniela Elena Costea^{1,4,5}, Xiaodong Feng¹, Yusuke Goto¹, Hiroki Izumi¹, Mara Gilardi¹, Kazuyo Ando^{1,6}, and J. Silvio Gutkind^{1,3,*}

1. Moores Cancer Center, University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA. 2. Graduate school of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Japan. 3. Department of Pharmacology, University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA. 4. Department of Clinical Medicine and Centre for Cancer Biomarkers CCBio, Faculty of Medicine, University of Bergen, Bergen, Norway. 5. Department of Pathology, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway. 6. Department of Orthodontics, Applied Life Sciences,

掲載雑誌

Communications Biology

DOI 番号

DOI: 10.1038/s42003-021-02744-4

(※) 元カリフォルニア大学サンディエゴ校 (UCSD) のポスドク研究員および広島大学大学院医系科学研究科特任助教 (UCSD と広島大学間のクロスアポイントメント制度で採用)

【背景】

細胞内には様々なシグナル経路が存在し、細胞の増殖・生存を制御しています。Hippo 経路 (注 1) およびその下流の癌遺伝子である YAP/TAZ (注 2) は、細胞増殖、臓器形成に非常に重要なシグナル経路として近年注目されています。特に癌では様々な遺伝子異常が Hippo 経路を制御することで YAP/TAZ を異常に活性化し、増殖を促進しています。頭頸部癌や肺癌でも YAP/TAZ の異常な活性化が癌の発生・進展に寄与していることは知られており、いくつかの遺伝子異常が原因であることは分かっていますが、他の遺伝子異常が関与している可能性が示唆されており、更なる解明が望まれていました。

EGFR (注 3) は細胞の増殖において非常に重要な受容体型チロシンキナーゼであり、EGF などのリガンド (注 4) が結合することで活性化し、増殖に関わる複数のシグナル経路を活性化させることが知られていましたが、Hippo シグナル経路との関連については解明されていませんでした。EGFR は様々な腫瘍で遺伝子異常が生じており、例えば頭頸部癌の主な亜型である頭頸部扁平上皮癌では EGFR の遺伝子増幅や過剰発現が生じることから、cetuximab という分子標的薬が治療として既に使われていますが、単剤による効果は高くありません。一方、肺癌の亜型である肺腺癌では EGFR の遺伝子変異 (日本人では肺腺癌の約 50%) が生じ、チロシンキナーゼ阻害薬という分子標的薬が治療として使用されています。治療効果は比較的高いですが耐性獲得が問題となっています。頭頸部扁平上皮癌、肺腺癌のいずれの場合も、EGFR 阻害薬に対する耐性機序の解明が望まれています。

研究グループは、高頻度に遺伝子異常を示す EGFR が Hippo 経路を制御し YAP/TAZ の活性化を導く可能性を見出したため、EGFR による Hippo 経路制御機構を詳細に解明することを目的に研究を行いました。

【研究成果の内容】

研究グループは、まず腫瘍細胞株の遺伝子発現データベースを用いた解析から、EGFR 高発現細胞が YAP/TAZ 活性化を示すことを見出しました。次に EGFR が YAP/TAZ の脱リン酸化を促し、核内に移行させ、増殖関連遺伝子の転写を促進することを明らかにしました (図 1)。EGFR は Hippo 経路構成要素の一つである MOB1 の 3 箇所のチロシン残基のリン酸化を促進することで、LATS1/2 (注 1) の不活性化を引き起こし、YAP/TAZ を活性化させることを明らかにしました (図 2)。トランスクリプトーム解析 (注 5) により、EGFR 阻害薬は YAP/TAZ による増殖関連遺伝子群の発現を抑制することを見出しました。LATS1/2 の発現をノックアウト (消失させる) することで YAP/TAZ が活性化した細胞は、EGFR 阻害薬に対して耐性を示すことが明らかになりました (図 3)。

【今後の展開】

本研究により、EGFR が MOB1 チロシンリン酸化を介して Hippo 経路を制御し、

YAP/TAZ 活性化を導く詳細な機構が明らかになりました。一方で、EGFR 阻害薬は頭頸部扁平上皮癌や肺腺癌で既に使用されていますが、薬剤耐性が問題になっており、その機構の解明と治療が望まれています。EGFR 阻害薬に対して耐性を示す症例では、未知の機構により YAP/TAZ が活性化していることが報告されています。本研究から EGFR 阻害薬が MOB1 チロシンリン酸化を介して YAP/TAZ を確かに抑制するが、未知の機構による YAP/TAZ 活性化が耐性を付与すると推察されます。今後、YAP/TAZ そのものを標的とする創薬の開発への展開が期待されます。また、YAP/TAZ 活性化を誘導する未知の機構を今後解明していくことで、EGFR 阻害薬耐性を防ぐ新たな治療法の確立へと展開していく予定である（図4）。

【参考資料】

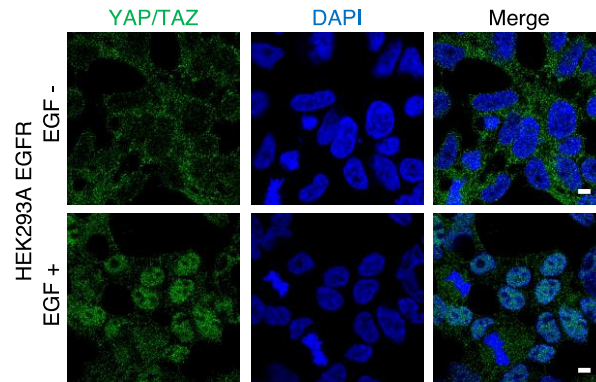


図 1：EGFR 活性化は YAP/TAZ を核内に移行させる

EGFR を過剰発現する HEK293A 細胞に EGF を投与すると、EGFR が活性化し、YAP/TAZ（緑色）が細胞質内（上段）から核内（下段）へと移行する像を認める。（DAPI：核を染色、Merge：緑色と青色の重ね合わせを免疫蛍光染色で解析）

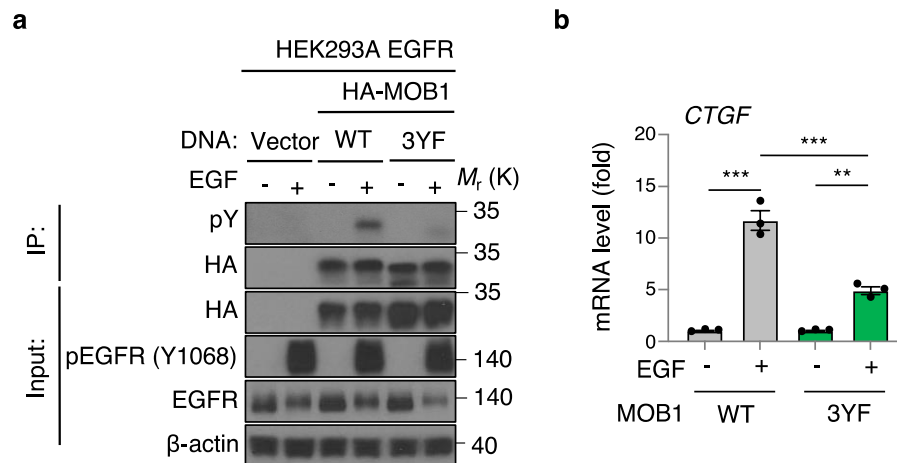


図 2：MOB1 のチロシン残基リン酸化は YAP/TAZ の活性化に重要である

(a) EGFR を過剰発現する HEK293A 細胞に、コントロールとして Vector 単独、野生型 MOB1 (WT)、3 箇所のチロシン残基を非リン酸化型のフェニルアラニンに置換した MOB1 (3YF) を過剰発現させ、EGF 投与前後のチロシンリン酸化を比較した。「pY」のレーンのチロシン残基リン酸化が EGF 投与時に WT では見えるが、3YF で消失している。

(b) MOB1 WT と 3YF を過剰発現させ、EGF で刺激すると、WT は YAP/TAZ の転写標的遺伝子 *CTGF* の発現量を亢進したが、3YF ではその抑制が見られた。

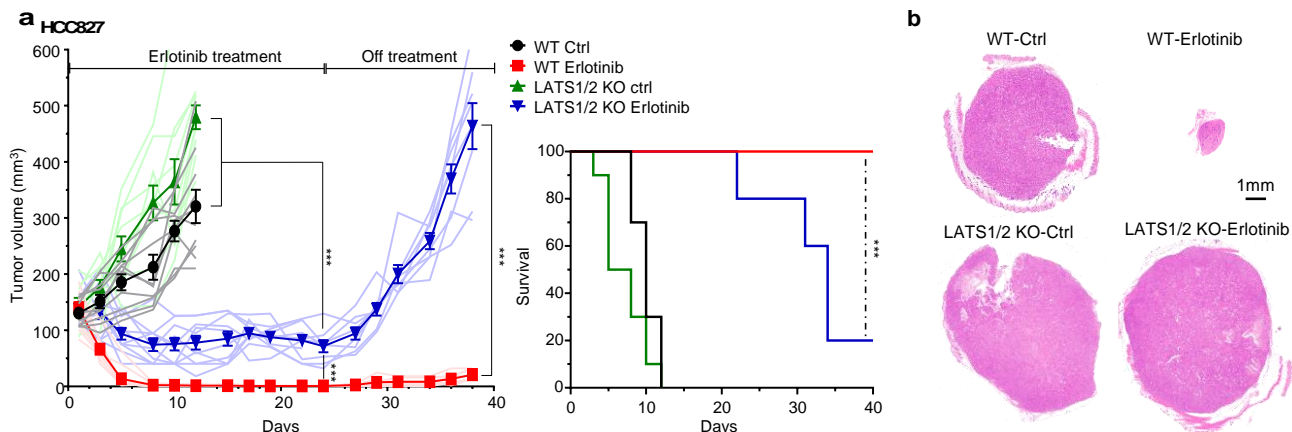


図3：YAP/TAZ 活性化は EGFR 阻害薬に対する耐性を付与する

(a) WT (野生型) と LATS1/2 KO (LATS1/2 遺伝子ノックアウトによる YAP/TAZ 活性化) の細胞をヌードマウスに移植し、EGFR 阻害薬 (Erlotinib) を投与すると、WT と LATS1/2 KO 群のいずれも増殖の抑制が見られたが、LATS1/2 KO 群は WT 群ほどでは増殖抑制が見られず、Erlotinib 投与をやめると LATS1/2 KO 群は再増殖した。LATS1/2 KO 群は WT 群に比べて生存率が低下する。(b) YAP/TAZ 活性化群の摘出時の腫瘍サイズは WT 群に比べて大きい。

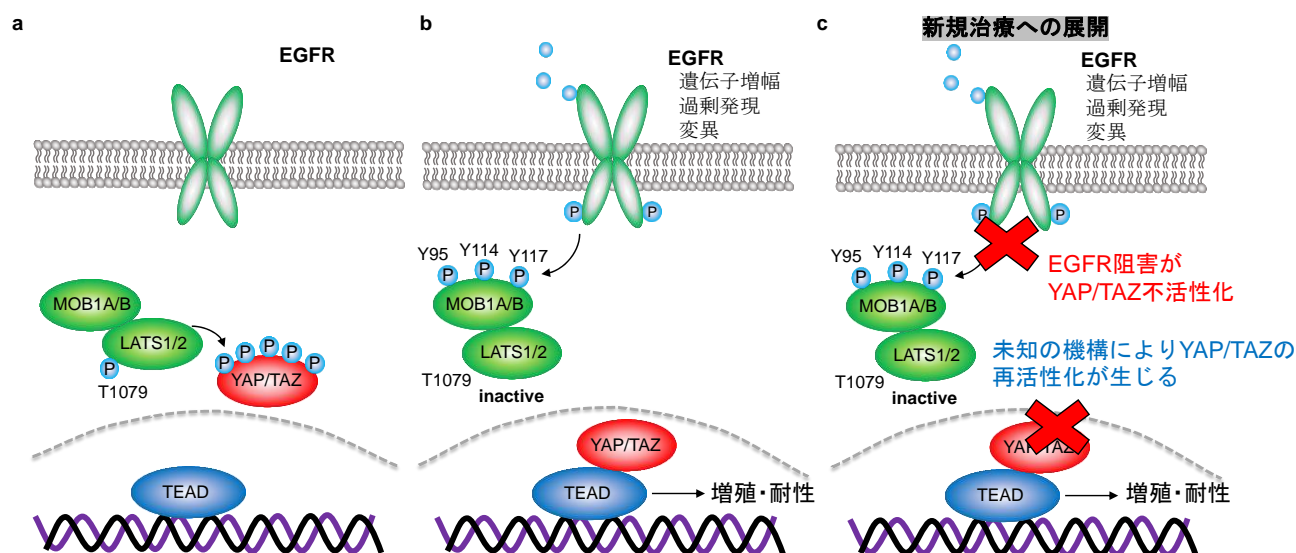


図4：YAP/TAZ 活性化は EGFR 阻害薬に対する耐性を付与する

(a) EGFR が不活性化している時は、LATS1/2 が YAP/TAZ をリン酸化することで細胞質内に局在させることで、YAP/TAZ は不活性化状態にある。

(b) EGFR の遺伝子増幅、過剰発現、変異を示す癌細胞では、活性化した EGFR が MOB1 の 3 箇所のチロシン残基のリン酸化 (95, 114, 117 番目) を引き起こすことで LATS1/2 の不活性化を引き起こし、脱リン酸化された YAP/TAZ は核内に移行して増殖・薬剤耐性を付与する。

(c) EGFR 阻害は YAP/TAZ 不活性化を一時的に引き起こすが、EGFR 阻害薬耐性を示す症例では未知の機構により YAP/TAZ の再活性化が生じる。YAP/TAZ 標的治療薬を併用することで EGFR 阻害薬への耐性獲得を防ぐことが可能になる。また未知の機構の解明が、YAP/TAZ 再活性化を防ぎ耐性を予防する治療応用に繋がる。

【用語説明】

注 1 Hippo 経路：腫瘍抑制経路の一つであり、MST1/2、LATS1/2 のセリンスレオニンキナーゼと、各々の機能を支持する SAV1、MOB1 というアダプタータンパクで構成される。LATS1/2 は MOB1 と協調し、YAP/TAZ を直接リン酸化して活性化させる。

注2 YAP/TAZ (Yes-associated protein/transcriptional activator of PDZ domain) : Hippo 経路の下流に位置する癌遺伝子である。活性化した Hippo 経路により YAP/TAZ は高度にリン酸化され、細胞質内に留まりタンパク分解される。Hippo 経路が不活性化した場合、YAP/TAZ は脱リン酸化されて核内に移行し、転写因子 TEAD と結合して増殖関連遺伝子である *CTGF* などの転写を促進する。

注3 EGFR(Epithelial Growth Factor Receptor 上皮成長因子受容体): ERBB ファミリー (EGFR, HER2, HER3, HER4 がある) に属する受容体型チロシンキナーゼの一つである。EGF などのリガンドが結合することで二量体を形成して活性化し、下流の様々なシグナル経路を活性化させる。

注4 リガンド: 受容体に結合し、受容体の活性を変化させる因子。例えば EGF (上皮成長因子) は EGFR (上皮成長因子受容体) に結合し、活性化させる。

注5 トランスクリプトーム解析: RNA シークエンスとその解析により、mRNA の発現を網羅的に解析すること。

【お問い合わせ先】

広島大学病院 口腔検査センター 助教 安藤俊範
Tel : 082-257-5727 FAX : 082-257-5727
E-mail : toando19@hiroshima-u.ac.jp

University of California, San Diego Professor J. Silvio Gutkind
E-mail : sgutkind@health.ucsd.edu

<報道(広報)に関すること>

広島大学広報グループ
〒739-8511 東広島市鏡山1-3-2
TEL : 082-424-3701 FAX : 082-424-6040
E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp

発信枚数 : A4版 5枚(本票含む)