

## heregulin 発現 HER2陽性乳癌・胃癌における抗 HER2薬ラパチニブ, トラスツズマブ, T-DM1の感受性に関する研究

野長瀬 祥兼<sup>1</sup> 米阪 仁雄<sup>1</sup> 川上 尚人<sup>1</sup> 渡邊 諭美<sup>1</sup> 原谷 浩司<sup>1</sup> 高濱 隆幸<sup>1</sup>  
 武川 直樹<sup>1</sup> 植田 勲人<sup>1</sup> 谷崎 潤子<sup>1</sup> 林 秀俊<sup>1</sup> 吉田 健史<sup>1</sup> 武田 真幸<sup>1</sup>  
 千葉 康敬<sup>2</sup> 中川 和彦<sup>1</sup> 鶴谷 純司<sup>1</sup>

<sup>1</sup>内科学腫瘍内科部門 <sup>2</sup>臨床研究管理センター

**【背景】** heregulin の過剰発現は抗 HER2薬であるラパチニブ, トラスツズマブの耐性機序のひとつであるという報告がある. 本研究では抗体薬物複合体 (Antibody Drug conjugate:ADC) である T-DM1 を含めた抗 HER2薬に対する heregulin の影響を明らかにし, 乳癌, 胃癌臨床検体における heregulin の mRNA の発現について評価をおこなう.

**【方法】** recombinant heregulin または heregulin 遺伝子導入株をもちいて, HER2陽性乳癌(SK-BR-3)・胃癌 (NCI-N87) 細胞株に対する heregulin の, ラパチニブ, トラスツズマブ, T-DM1, パクリタキセルへの影響を in vitro, in vivo 実験で評価する. ま

たトラスツズマブ使用前後の臨床検体を用い heregulin の mRNA 量を測定する.

**【結果】** heregulin mRNA がトラスツズマブ耐性後に増加している症例を確認した. heregulin はラパチニブ, トラスツズマブの感受性を低下させたのに対し, T-DM1, パクリタキセルの感受性には影響を与えなかった.

**【結論】** heregulin 発現増加がトラスツズマブの耐性に関係している可能性が臨床検体にて示された. heregulin はシグナル阻害剤であるラパチニブ, トラスツズマブの感受性を低下させるが, 抗体薬物複合体である T-DM1 の感受性には影響しない.

## ウイルスによる自然発症自己免疫モデルの増悪

佐藤 文孝 尾村 誠一 朴 雅美 藤田 貢 角田 郁生  
 微生物学講座

**【背景・目的】** 多発性硬化症 (MS) は, ヒトの中枢神経内に炎症性脱髄病変及び軸索変性を生じる神経難病である. 現在, 日本には約 2 万人の MS 患者が存在する. MS の発症機序は自己免疫説とウイルス説の二つが提唱されているが, 未だ明らかでない. MS の動物モデルとして, 自己免疫モデルの実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) と, ウイルスモデルのタイラー脳脊髄炎ウイルス (タイラーウイルス) が最も用いられている. EAE モデルとしては髄鞘抗原特異的 T 細胞受容体 C57BL/6 トランスジェニックマウス (2D2 マウス) が頻用される. 2D2 マウスは髄鞘抗原で感作されると髄鞘抗原特異的 T 細胞が活性化され EAE を発症するとともに, 10 週齢以降の 2D2 マウスは髄鞘抗原の感作なしに 4% の確率で EAE を自然発症するため, ヒト MS の基礎研究に適している. 本研究では, タイラーウイルス感染により 2D2 マウスの EAE が早期かつ高頻度に誘導されるかを検討し, MS 発症機序におけるウイルス感染の関与を明らかにすることを目的とした.

**【方法】** 野生型 C57BL/6 マウスおよび 2D2 マウスの

腹腔内または脳内にタイラーウイルスを投与した. 二ヵ月間継時的にマウスの症状を観察したのち, ルクソールファストブルー染色により炎症性脱髄疾患の有無を検証した.

**【結果・考察】** タイラーウイルス腹腔内投与は 43% の 2D2 マウスに EAE 類似の後肢麻痺などの神経症状を惹起するとともに, 中枢神経内に炎症性脱髄疾患を誘導した. タイラーウイルス脳内投与は腹腔内投与よりも効果的であり, 83% の 2D2 マウスに同様の病態・病理像を誘導した. また, 脳内投与された 2D2 マウスは平均 13.1 ± 1.7 日後に EAE 様症状を発症したのに対して, 腹腔内投与されたマウスは平均 36.7 ± 9.6 日後であった. 2D2 マウスとは対照的に, タイラーウイルスに抵抗性である野生型 C57BL/6 マウスでは, 投与方法の違いに関わらず二ヵ月間の観察期間中に EAE の発症は観察されなかった. これらのことから, ウイルス感染は髄鞘抗原特異的 T 細胞を活性化することにより中枢神経内に炎症性脱髄病変を引き起こす要因の一つとなりうることを示唆された.