



# 非小細胞肺がんにおける HER3標的治療と ヘレグリン発現の意義

## HER3 targeting therapy and heregulin expression in NSCLC

米阪 仁雄

Kimio Yonesaka

近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門講師

### KEY WORDS

◆EGFR 阻害薬

epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor

◆EGFR 遺伝子変異

EGFR mutation

◆非小細胞肺がん

non-small-cell lung cancer

◆抗 HER3抗体

anti-human epidermal growth factor receptor (HER) 3 antibody

◆ヘレグリン

heregulin

◆patritumab

patritumab

◆エルロチニブ

erlotinib

### SUMMARY

ヒト上皮成長因子受容体(HER)3受容体は上皮成長因子受容体(EGFR), HER2受容体と同じく HER ファミリーに属する。ヘレグリンは HER3受容体に特異的に結合し、活性化をもたらすリガンドで、細胞のがん化、増殖、薬剤耐性などに関与する。HER3受容体を治療標的とする patritumab などの抗 HER3 抗体薬が開発途上にあり、前臨床試験ではその抗腫瘍効果はヘレグリンの発現レベルと相関した。また、ヘレグリンの過剰発現は EGFR チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)の耐

性にも関与する。この EGFR-TKI 耐性は、抗 HER3抗体薬 patritumab の併用で克服されることが前臨床試験で確認された。さらに、非小細胞肺がん(NSCLC)症例を対象とした patritumab と EGFR-TKI エルロチニブの併用療法の第 II 相臨床試験(HERALD 試験)のバイオマーカー解析の結果、ヘレグリン高発現症例に対し同試験治療は有意に無増悪生存期間(PFS)を延長した。抗 HER3抗体は NSCLC の治療薬として有望であり、ヘレグリンはその効果を予測するバイオマーカーと考えられる。

Human epidermal growth factor receptor 3 (HER3) belongs to the HER family. Heregulin is a ligand for HER3 and is associated with carcinogenesis, proliferation of cancer cells and drug tolerance. Anti-HER3 antibodies, such as patritumab, are currently under clinical development and efficacy has been found to be correlated to heregulin expression in preclinical studies. Furthermore, heregulin causes resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs). This resistance can be overcome by combining therapies with patritumab. In a phase II clinical trial in patients with non-small-cell lung cancer (HERALD study), patritumab combined with EGFR-TKI erlotinib significantly prolonged progression-free survival in the subpopulation with high heregulin expression. Anti-HER3 antibodies are a promising new therapy and efficacy may be predicted using heregulin expression.



### はじめに

これまでの分子標的薬の歴史において、上皮成長因子受容体(EGFR)やヒト上皮成長因子受容体(HER)2受容体といった HER ファミリーに属する受容体は重要な治療標的であった。すでに抗 EGFR 抗体、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)、抗 HER2抗体、HER2-TKI が種々のがん治療において臨床現場で使用されている。また、これら HER ファミリー受容体のがん細胞における遺伝子などの異常は、分子標的薬の治療効果と密接に結びつくため、現在診断薬として応用されている。HER3受容体はこの HER ファミリーに属する受容体の1つである。そして、ヘレグリンは HER3受容体に特異的に結合し、活性化をもたらすリガンドであり、肺がんなどの悪性腫瘍の発生・進行あるいは薬剤耐性に大きな影響を及ぼしている<sup>1)</sup>。現在 HER3受容体を標的とした多くの薬剤が開発中であり、またその治療効果を予測する診断薬として HER3受容体のリガンドであるヘレグリンの測定・評価方法も同時に開発途上にある。

本稿では、非小細胞肺がん(non-small-cell lung cancer: NSCLC)における HER3標的治療およびヘレグリン発現の意義について述べる。



### HER3リガンド・ヘレグリンによる HER3受容体の活性化とアポトーシス抵抗性について

ヘレグリンは HER3受容体の細胞外ドメインと結合し、その結果、同受容体の立体構造の変化をもたらす<sup>1)</sup>。この変化により HER3受容体はほかの受容体と 2 量体を形成し、受容体の活性化がもたらされる。HER3受容体の構造は、ほかの HER ファミリー受容体と比べユニークな特徴を有する。EGFR(HER1)、HER2、HER4受容体は細胞内にチロシンキナーゼを有しており、2 量体を形成し受容体の細胞内ドメインのチロシン残基をリン酸化(自己リン酸化)することで細胞内にシグナルを伝達している。一方、HER3受容体のチロシンキナーゼ活性は構造上微弱であり、同受容体同士のホモ 2 量体ではシグナル伝達をきたしにくい<sup>2)3)</sup>。ゆえに、HER3受容体はほかの受容体(主に