

2014年度「リレー・フォー・ライフ プロジェクト未来」研究助成金報告書
申請テーマ: 内分泌療法抵抗性乳がん克服に向けた新規エストロゲンシグナル制御機構
の解明と革新的治療法の開発

疾患プロテオゲノム研究センターゲノム制御分野 片桐 豊雅

2015年10月31日

乳がんの約70%は女性ホルモンであるエストロゲン依存性であり、その受容体（エストロゲン受容体：ER）の活性化を通じて細胞増殖を促進する。その治療法としては、主に抗エストロゲン剤であるタモキシフェンをはじめとする内分泌療法が術後補助療法や進行・再発乳がんの標準治療法として行われており、顕著な生存維持に貢献してきた。しかしながら、タモキシフェンの長期服用による耐性獲得、副作用の出現や不応例が存在し、深刻な問題となっており、耐性機構の解明および新規治療法の開発は喫緊の課題である。本研究課題は、2012年度に採択された課題の継続（3年目）であり、本研究によって以下の通りの新たな成果に結びついたので報告する。

申請者らは、2013年度までに、エストロゲン依存性乳がん細胞において新規ER活性化制御分子BIG3（別名：ERAP1）によるERシグナル抑制因子PHB2の抑制機能制御が必須であること、およびBIG3-PHB2の相互作用を阻害するBIG3-PHB2ドミナント・ネガティブペプチド(ERAPペプチド)を投与することでBIG3から解放されたPHB2のER活性抑制機能を回復させ、ER陽性乳がん細胞およびヌードマウス移植乳がん、特にタモキシフェン抵抗性獲得乳がんにおいて顕著な抗腫瘍効果を示すこと証明した。

本年度は、タモキシフェン抵抗性獲得乳がんの原因となるエストロゲンと増殖因子あるいはHer2の増幅とのクロストークによるシグナルカスケードの活性化に着目し、ERAPペプチドの抗腫瘍効果との関係を検討した。その結果、ERAPペプチド投与はエストロゲンと増殖因子EGFおよびIGF刺激によるAktやMAPKシグナルを抑えることで乳がん細胞増殖を顕著に抑制した。さらに、乳がん細胞移植同所性ヌードマウスを用いたin vivo抗腫瘍効果を示すことも証明した。

さらに、ER α 陽性乳がんにおけるPHB2の核内移行の分子メカニズムの解明についても検討を行った。その結果、RNA干渉法によるBIG3の発現抑制およびERAPペプチドによるBIG3-PHB2の結合阻害によって、PHB2は核輸送タンパク質KPNA1, 5, 6との結合を介してE2依存性核移行することを証明した。一方、BIG3はKPNA1, 5, 6と結合が認められる同じ領域にてPHB2と結合することで、KPNA1, 5, 6とPHB2の結合を阻害し、その結果PHB2の核移行を阻止することが明らかとなった。これらの結果から、PHB2のE2依存性核移行の分子機構解明に基づいた乳がんのE2シグナル制御を利用した新たな治療法開発の可能性が示唆された。本研究の成果として、原著論文の発表として2報 (*Cancer Sci.* 2015 May;106(5):550-8.; *PLoS One.* 2015 Jun 8;10(6):e0127707) 報告した。また、RFLジャパンとくしま（2015年10月3日）に参加し、「がんを知り、がんに挑むー最新がんゲノム情報」と題して、本研究の進捗状況を含む癌ゲノム研究について報告を行った。