

「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

平成 25 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。

申請者らは、これまでに網羅的遺伝子発現解析を通じて、乳がんの特異的に発現亢進を認める新規ER活性化制御分子ERAP1（別名: BIG3）を同定していた。今回、エストロゲン依存性乳がん細胞の増殖には、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を見だし、新たな乳がんにおけるERAP1を介したエストロゲンシグナル経路を提唱した（次頁、図1）。さらに、ERAP1-PHB2の相互作用を阻害するERAP1-PHB2ドミナント・ネガティブペプチド（ERAPペプチド）を見だし、これをER陽性乳がん細胞へ投与することでERAP1から解放されたPHB2のER活性抑制機能を回復させ、ER陽性乳癌細胞およびヌードマウスに移植した乳がん細胞において顕著な抗腫瘍効果を引き起こすことに成功した。また、タモキシフェン抵抗性を獲得した乳がんに対しても顕著な抗腫瘍効果を示すことが判明した（次頁、図2）。ERAPペプチドを基にしたERAP1-PHB2の相互作用阻害する治療薬が開発されれば、タモキシフェンによる治療に効果のない患者や、治療後に再発した患者にも有用となる。

ERAP1は乳がん細胞にのみ存在し、正常細胞には存在しないことから、抗がん剤において認められる重い副作用が起きないと考えられ、またERAPペプチドの効果はエストロゲンの量や作用には影響しないため、従来の抗ホルモン剤がエストロゲンの働きを抑えるために起きる更年期症状といった副作用が起きないことも期待される。

本研究の成果として、平成 25 年 9 月 20 日づけ発行のネイチャー・コミュニケーションズオンライン版(Nat Commun. 2013;4:2443)にて報告を行った。また、RFL ジャパン鹿児島（平成 24 年 9 月 15 日）および RFL ジャパン大分（平成 25 年 9 月 14 日）に参加し、本研究の内容の説明と上述の研究進捗状況・研究成果についての説明を行った。

図1 ER陽性乳がんにおけるERAP1を介した新たなエストロゲンシグナル経路

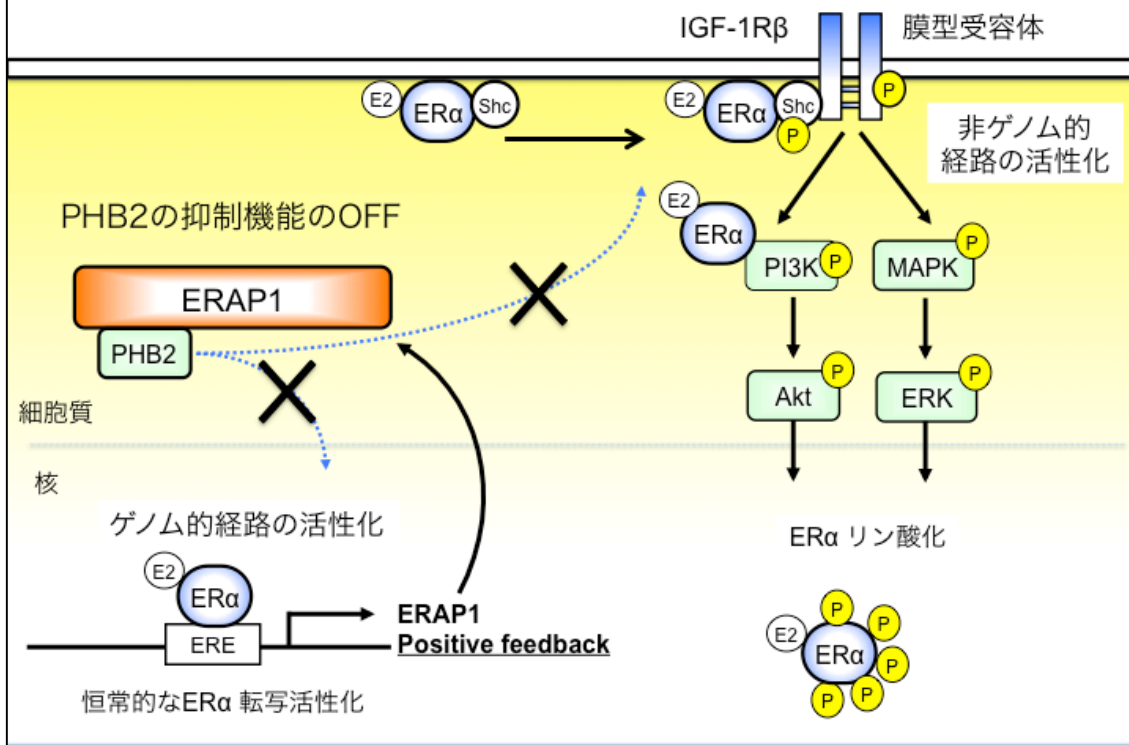


図2 タモキシフェン耐性乳がんにおけるERAPペプチドの抗腫瘍効果

