

# 乳がんの再発に関わる新たな制御因子を発見 ～新規治療法の開発に期待～

令和3年10月26日

報道機関 各位

国立大学法人山口大学

## 【発表のポイント】

- ◆ エストロゲン受容体陽性乳がんの患者さんに対して内分泌療法を施した場合、カルシニューリンの発現が高いと、再発する確率が高くなり予後不良となることを発見しました。
- ◆ カルシニューリンは(1)エストロゲン受容体の分解を防ぐこと、(2)エストロゲン受容体の活性を促進することの2つの作用により、エストロゲン受容体の機能を増強することが判明しました。
- ◆ 抗エストロゲン療法を行った乳がんの患者さんが再発した場合、カルシニューリンを阻害することでエストロゲン受容体の機能を抑制できる可能性があり、カルシニューリン阻害は、再発性乳がんに対する新たなバイオマーカー(※1)、治療法として期待できます。

## 【概要】

山口大学共同獣医学部の島田緑教授・羽原誠特命助教の研究グループは、乳がんの再発に関わる新たな制御因子としてカルシニューリンを発見し、悪性腫瘍の再発に密接に関連するエストロゲン受容体の機能をカルシニューリンが増強するメカニズムを明らかにしました。

カルシニューリンはカルシウムシグナルを仲介する重要な脱リン酸化酵素(※2)であり、免疫抑制剤 FK506(※3)の標的分子として臨床的にも重要であることが知られています。カルシニューリンはがん細胞の増殖を促進させる機能を持つことが報告されていましたが、がん患者さんの予後との相関関係については未解明な状況にありました。

本研究では、再発性乳がんに着目し、カルシニューリンが高発現していると内分泌治療後の乳がんの再発率が高くなり、予後不良となることを発見しました。カルシニューリンは、(1)エストロゲン受容体を脱リン酸化することで、エストロゲン受容体の分解を防ぐこと、(2)mTOR キナーゼを介してエストロゲン受容体の活性を促進すること、の2つの作用により、エストロゲン受容体の機能を増強することが判明しました。

今回の研究成果は、エストロゲン受容体陽性乳がんの患者さんに対して抗エストロゲン療法を施した場合、再発するメカニズムに対して理解を深めることとなり、新たなバイオマーカー、効果的な治療法開発へと展開することが期待できます。

本研究成果は、2021年10月25日(月)午後3時(EDT/米国東部標準時(夏時間))に、米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)」に掲載されます。

## 【研究の背景】

乳がんは日本人女性が罹患する悪性腫瘍の第1位であり、その罹患数ならびに死亡数は年々増加しています。女性ホルモンの一種であるエストロゲンと結合する受容体(エストロゲン受容体)が発現している乳がん(エストロゲン受容体陽性型)は、乳がんのおよそ70%を占めます。エストロゲン受容体陽性型に対しては、タモキシフェンなどのエストロゲンを阻害する内分泌療法が有効ですが、再発するケースが多く、その場合は残念ながら効果的な治療法が乏しい状況にあります。したがって再発性・転移乳がんに対して有効な新規治療法の開発が緊急課題となっています。

本研究で着目したカルシニューリンは、カルシウムイオンの増加によって引き起こされるシグナルの伝達分子として働きます。細胞内のカルシウムイオンは、遺伝子発現、細胞増殖、細胞移動、細胞死を制御するセカンドメッセンジャー(※4)として働いています。がん細胞では、細胞内のカルシウムイオン濃度が増加し、その変化が腫瘍の発生や悪性化に関与していることがわかっています。

## 【研究内容】

乳がん患者さんのうち、エストロゲン受容体陽性型に対して内分泌療法を施した場合、カルシニューリンの発現が高いと、再発する確率が高くなり予後不良となることを発見しました(図1)。カルシニューリンが高発現していると再発率が増加する原因を調べるため、本研究グループは乳がん細胞株においてカルシニューリンの発現を抑制した場合の変動する遺伝子群に関して網羅的に解析しました。その結果、エストロゲン受容体の標的となっている遺伝子群の発現が顕著に減少していることが判明しました(図2)。カルシニューリンがエストロゲン受容体の機能を調節するメカニズムを明らかにするために様々な実験を行った結果、カルシニューリンはエストロゲン受容体の294番目のセリンを脱リン酸化し、エストロゲン受容体をユビキチン化(※5)し、分解を促進する酵素E6APとの結合を抑制することで、エストロゲン受容体を安定化することが分かりました(図3A)。さらにカルシニューリンはmTORリン酸化酵素の活性化を介して、エストロゲン受容体を活性化する機能も併せ持つことが明らかとなりました(図3B)。

以上の結果から、カルシニューリンはエストロゲン受容体を安定化および活性化することにより、エストロゲン受容体の機能を増強させ、がん細胞の増殖を促進させることが分かりました。カルシニューリンが高発現していると、以上の2つの作用から内分泌治療によるエストロゲン阻害効果が減弱し、再発する可能性が示唆されました。

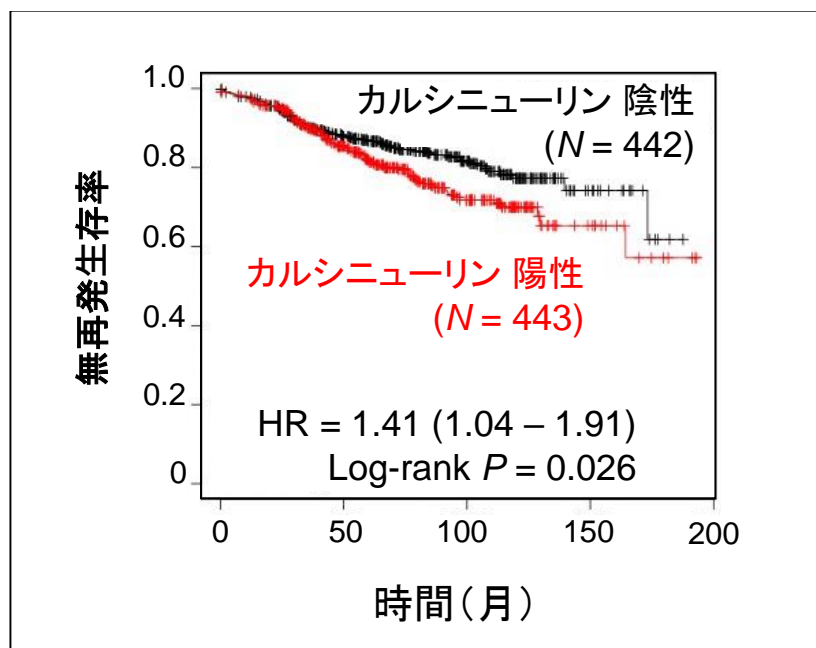


図1 カルシニューリンの発現量と予後の相関

エストロゲン陽性乳がんの患者さんに対して内分泌治療を行った場合、カルシニューリンが高発現していると、予後不良となる。

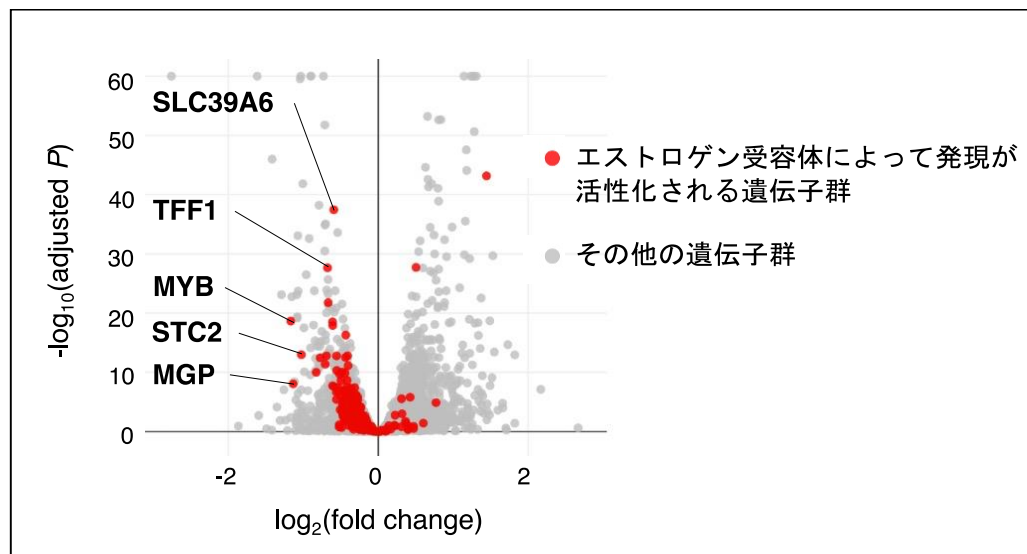


図2 カルシニューリンがエストロゲン応答遺伝子の発現に与える影響

カルシニューリンの新たな機能を明らかにするために RNA シークエンシングを行い、カルシニューリンの発現抑制によって変動する遺伝子群を同定した。その結果、カルシニューリン発現抑制細胞では、エストロゲン受容体によって発現が活性化される遺伝子群が減少していることが分かった。

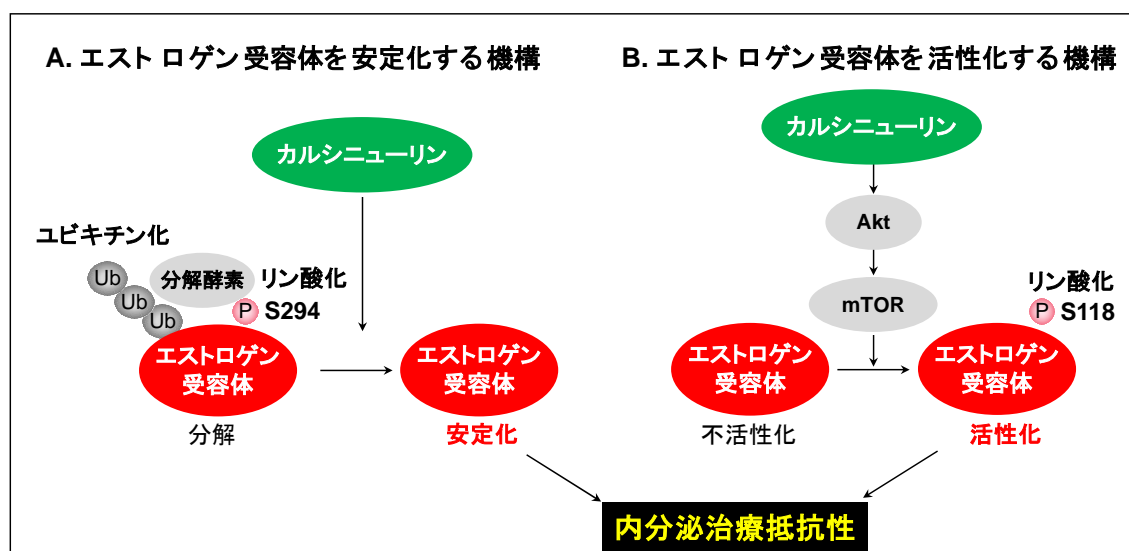


図3 カルシニューリンによるエストロゲン受容体の制御

(A) カルシニューリンによるエストロゲン受容体を安定化する機構: カルシニューリンはエストロゲン受容体の 294 番目のセリン(S294)を脱リン酸化することにより、分解酵素 E6AP との結合およびユビキチン化による分解を阻害し、エストロゲン受容体を安定化する。(B) カルシニューリンによるエストロゲン受容体を活性化する機構: カルシニューリンは Akt, mTOR の上流で機能し、エストロゲン受容体の活性化に重要である。

【今後の展開】

エストロゲン受容体陽性の乳がんの患者さんに対しては、カルシニューリンの発現量を測定することにより、再発の可能性を判断できる可能性があります。さらに、カルシニューリンが高発現しているエストロゲン受容体陽性の患者さんに対しては、カルシニューリンの脱リン酸化活性を阻害することにより、治療の奏功性を上昇させることが期待できます。カルシニューリンはエストロゲン受容体以外にも様々なタンパク質に対しても作用し、がんの悪性化に寄与すると考えられます。今後詳細な機能の解析を進めることにより、カルシニューリンを標的とした新しいバイオマーカー、治療法の開発が期待されます。

【用語解説】

※1 バイオマーカーは、疾患の有無や、進行状態を示す目安となる生理学的指標のことである。生物指標化合物とも言われる。

※2 脱リン酸化酵素は、加水分解によって主にタンパク質のリン酸基を除去する。タンパク質のリン酸化はタンパク質の活性を調節する重要な化学修飾の一つである。

※3 免疫抑制剤 FK506 は、臓器移植や骨髄移植を行うときに、拒絶反応を抑制するために用いられる。アトピー性皮膚炎や関節リウマチ治療薬としても用いられる。

※4 セカンドメッセンジャーは、細胞表面の受容体が情報伝達物質と結合すると、細胞内の生化学的変化を引き起こすために、二次的に新しく産生される情報伝達物質のことで、カルシウムイオンはそのうちの一つである。

※5 ユビキチン化は、タンパク質に 76 個のアミノ酸からなるユビキチンが付加されることで、タンパク質分解、DNA 修復、シグナル伝達など多様な生命現象に関わる。

#### 【論文情報】

タイトル: “Calcineurin regulates the stability and activity of estrogen receptor  $\alpha$ ”

著者名: Takahiro Masaki, Makoto Habara, Yuki Sato, Takahiro Goshima, Keisuke Maeda, Shunsuke Hanaki, and Midori Shimada

掲載誌: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)

掲載日時: 2021 年 10 月 26 日 (火) 午前 4 時 (日本時間) オンライン公開

#### 【本研究への支援】

本成果は、以下の事業・研究課題によって得られました。

##### 山口大学研究拠点群形成プロジェクト

研究課題名: 「がんの増殖制御の解明と革新的治療法の確立」

研究代表者: 島田 緑 (山口大学 共同獣医学部 教授)

研究期間: 平成 30 年 4 月 ~ 令和 5 年 3 月

##### 科学研究費補助金・基盤研究(B)

研究課題名: 「がん化の鍵となる増殖シグナル伝達の分子基盤解明」

研究代表者: 島田 緑 (山口大学 共同獣医学部 教授)

研究期間: 平成 30 年 4 月 ~ 令和 3 年 3 月

##### JST・創発的研究支援事業

研究課題名: 「プロリン異性化による立体的ヒストンコードの解明」

研究代表者: 島田 緑 (山口大学 共同獣医学部 教授)

研究期間: 令和 3 年 4 月 ~

##### 科学研究費補助金・基盤研究(C)

研究課題名: 「ER 陽性乳癌におけるプロリン異性化酵素の意義と治療標的としての可能性」

研究代表者: 羽原 誠 (山口大学 共同獣医学部 特命助教)

研究期間: 令和 2 年 4 月 ~ 令和 4 年 3 月