



乳癌の浸潤転移・薬剤耐性分子機構とその診断・阻害法の発見

研究成果のポイント

- ・ Arf6 シグナル経路は癌特異的間充織経路であり、乳癌の浸潤・転移、薬剤耐性を促進する。
- ・ Arf6 の活性化には細胞内のメバロン酸経路活性が必要である。
- ・ 癌抑制遺伝子 TP53 の変異はメバロン酸経路を活性化するが、その結果、Arf6 を活性化させ癌悪性度を進展させる。
- ・ Arf6 シグナル経路因子群の高発現は、乳癌患者の低生存率と強く相関する。
- ・ メバロン酸経路阻害薬スタチンは Arf6 活性を阻害するので、乳癌治療に有効である。

研究成果の概要

乳癌は5年生存率が90%程度あるものの、若年層からの罹患率が非常に高く、初期治療が成功した後も頻りに再発します。また、悪性乳癌は様々な治療に対して抵抗性を示します。今回、北海道大学大学院医学研究科分子生物学分野の佐邊壽孝教授らは、細胞内のメバロン酸経路が乳癌の浸潤・転移や治療耐性に大きく関わることを明らかにしました。

本研究者は以前に、悪性度の高い乳癌の多くに、Arf6 蛋白質とそのシグナル伝達因子である AMAP1 が高発現しており、浸潤・転移が促されることを明らかにしています。乳癌は上皮組織に由来しますが、悪性度の高さと間充織様形質を獲得していることに強い相関があります。今回、まず、悪性度の進行した乳癌には EPB41L5 という本来は間充織細胞に見られる蛋白質が強く発現していること、EPB41L5 は AMAP1 の結合相手であり浸潤転移に必須であることを見出し、この Arf6 経路は悪性度の進展した癌に現れる、間充織型シグナル経路であることを明らかにしました。乳癌の多くに増殖因子受容体の異常な発現が見られますが、Arf6 は増殖因子受容体によって活性化されます。今回さらに、増殖因子受容体からの Arf6 活性化にメバロン酸経路活性が必須であることを分子的特徴と共に明らかにしました。このことによって、癌抑制遺伝子 TP53 の変異がどのようにして乳癌悪性度進展に関わるのかも明らかになり、高発現した Arf6-AMAP1-EPB41L5 経路が、浸潤転移だけではなく、薬剤耐性の根本であることも明らかになりました。

高脂血症治療に使われているスタチンはメバロン酸合成経路の阻害剤ですが、スタチンによって乳癌の浸潤転移、並びに薬剤耐性を著しく阻害することができました。但し、これは、Arf6, AMAP1, EPB41L5 を強く発現している乳癌に限ったことでした。一方、国際的乳癌データベースの解析によって、Arf6-AMAP1-EPB41L5 経路の高発現は予後不良と強く相関することもわかりました。今回の研究成

果は、今後の癌治療法改善に大きく貢献する知見となります。研究成果の重要性から、JCB 誌の In Focus にも大きく取り上げられました。

本研究は、当研究室の橋本あり助教が主に担当し、大阪大学微生物学研究所の岡田教授、小根山准教授、東北大学の福田教授との共同研究により、文部科学省新学術領域研究、科学研究費補助金、三菱財団、武田科学振興財団、秋山記念生命科学振興財団等の助成により行われました。細胞構造の超解像解析はNikon との共同研究によるものです。

論文発表の概要

研究論文名：P53- and mevalonate pathway-driven malignancies require Arf6 for metastasis and drug resistance (乳癌悪性度の根幹である変異 p53 やメバロン酸経路は Arf6 を用いることによって転移や薬剤耐性をもたらす)

著者：橋本あり¹、及川 司¹、橋本 茂¹、杉野弘和¹、吉河 歩¹、大塚勇太郎¹、半田 悠¹、小野寺康仁¹、南ジンミン¹、小根山千歳²、岡田雅人²、福田光則³、佐邊壽孝¹

(¹ 北海道大学, ² 大阪大学, ³ 東北大学)

公表雑誌：Journal of Cell Biology (米国)

公表日：米国東部時間 2016 年 4 月 4 日 (月) (オンライン公開)

研究成果の概要

(背景)

癌の脅威はその浸潤能、転移性再発や治療抵抗にあります。ヒトにおける癌の多くは上皮組織に由来し、悪性度進展に伴い、上皮-間充織形質転換に類似した事象が誘導され、高い浸潤性や転移性、場合によっては幹細胞的性質も獲得されると考えられています。また、最近の研究によって、癌の示す間充織形質が化学療法など様々な治療に対する抵抗性の本質であることが強く指摘されています。しかし、癌間充織形質の本体や、それを作動させる細胞内シグナル経路はこれまで不明でした。

本研究グループはこれまで乳癌や腎癌を主な研究対象とし、Arf6 を中心とする浸潤転移を駆動する分子装置の存在を明らかにしてきました。様々な増殖因子受容体の異常な高発現が乳癌の悪性度とよく相関しますが、Arf6 は増殖因子受容体によって活性化されることも明らかにしています。この数年間において、Arf6 経路の存在は癌の間充織的形質や幹細胞的性質と関連するのかわ、また、細胞側の代謝状態なども Arf6 経路活性化に関与するのではないかと考え、研究を進めていました。

(研究手法)

これまでと同様に、生化学、分子生物学、細胞生物学的解析に加え、病理標本解析やその統計学的処理、動物実験も行い、得られた結果に対する多角的検討と確定を行いました。

(研究成果)

メバロン酸経路はコレステロール合成経路としてよく知られていますが、その中間産物である geranylgeranyl-PP は、ある種の低分子量 G 蛋白質の活性化に必要であることが知られています。今回、Arf6 は活性化に際して形質膜への移動すること、この形質膜への移動には低分子量 G 蛋白質 Rab11 が必須であり、Rab11 は geranylgeranyl 修飾され活性化されることを見出しました。従って、メバロン酸経路活性が増殖因子受容体による Arf6 活性化に必須であり、乳癌の浸潤転移に大きく関わることを明らかにしました。癌遺伝子産物 TP53 の変異はメバロン酸経路活性を上昇させ、癌悪性度を進展させることが以前に報告されていましたが、分子機構は不明でした。今回の成果は、変異 p53 と癌悪

性度進展との関連性の分子的詳細も明らかにしました。さらに、この Arf6 経路は、様々な薬剤に対する乳癌の耐性にも大きく関与することを示しました。メバロン酸経路阻害剤はすでに一般薬として使用されています。スタチン類がその代表ですが、スタチンによって、乳癌の浸潤・転移、薬剤耐性を著しく軽減できました。さらに、国際的データベースに登録された1,000例程の乳癌標本の統計解析では、Arf6-AMAP1-EPB41L5経路の高発現が患者の低生存率と強く相関することがわかりました。スタチンと抗がん剤との併用が有効であることを、患者選別方法と共に明らかにしたことによって、今回の研究成果は今後の癌治療法改善に大きく貢献する知見となります。

(今後への期待)

日本各地の乳癌専門医や研究者と議論して臨床研究へと進む準備をしています。市販のスタチンは肝臓にたまりやすいように設計されていますが、乳癌の転移は肺などにも起こります。この点をどう解消するのか、さらなる基礎研究を進める必要があります。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院医学研究科生化学講座分子生物学分野

教授 佐邊 壽孝 (さべ ひさたか)

TEL: 011-706-5044 FAX: 011-706-7865 E-mail: sabeh@med.hokudai.ac.jp

ホームページ: <http://www.hucc.hokudai.ac.jp/~g21001/>