

難治性乳癌制圧プロジェクト

東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科 教授 **あきもと 秋本** **かずのり 和憲**

乳癌は他の癌種に比較して10年生存率が高く、治療後の予後が良いとされる。しかし、女性において罹患率が高い癌種の一つであり、しかも近年右肩上がりに増加している。しかも、死亡率も右肩上がりに増えており、何らかの対策が重要となる。そのような背景があり、難治性乳癌の新規予後予測および創薬標的分子の探索と評価を目的として、TRセンター内に「難治性乳癌の新規予後予測および創薬標的分子の探索と評価グループ」略称「難治性乳癌制圧プロジェクト」を立ち上げた。

グループメンバーは、佐藤圭子（本学理工学部）、樋上賀一（本学薬学部）、深井文雄（同 2017年度まで）、和田猛（同）、河野洋平（同 2017年度から）、鳥越秀峰（本学理化学部

2018年度から）、および筆者の7名である。この7人の役割分担を図1に示した。

基礎ステージとして、「乳癌の新規予後予測および創薬標的分子の探索」に深井、佐藤と秋本の3人が担当した。また応用ステージとして、基礎ステージで抽出した分子の検証に和田、鳥越、河野の3人が担当した。さらに、乳癌患者検体を用いての臨床的意義の検証と予後・悪性度の評価法の確立について樋上が担当した。このような研究を連携して難治性乳癌制圧の解決に向けた提案を目指した。本稿では誌面の都合もあり、基礎ステージを担当した佐藤と筆者の研究について紹介したい。

乳癌に限らず、近い将来、医療は平均化した治療法を患者に提供する従来型医療から、患者のゲノム情報や生活習慣などさまざまな情報（ビッグデータ）をAIなどで分析し、患者を特定の集団に分類（層別化という）した上で、その患者集団ごとに適した治療を選択して進める「精密医療」の時代に入るといわれている。

癌治療の場合、従来の乳癌、胃癌、膵臓癌などの癌種別の分類とは別に、例えば、癌種は別でも共通した遺伝子に変異

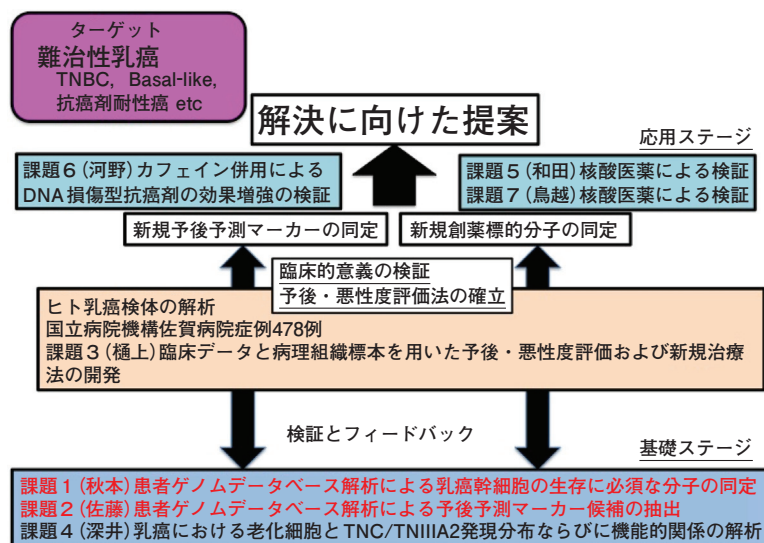


図1 難治性乳癌の新規予後予測および創薬標的分子の探索と評価

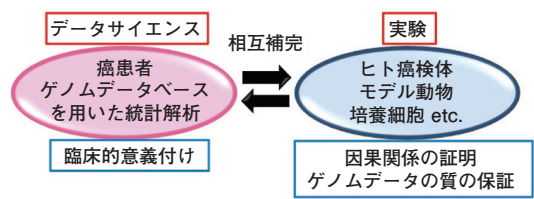
がある患者集団に分けて、その集団ごとに適した治療を進めることになるともいわれている。その先駆けとして今年（2019）から「がんゲノム医療」が開始する。このような時代背景もあり、我々は単に「乳癌の新規予後予測および創薬標的分子の探索」を進めるだけでなく、将来の「精密医療」を見据えて、それに対応できる人材の育成を目的にデータサイエンスと実験を融合したスタイルで本研究を進めている。

また、本学は医学部がないため、一次（生の）癌ゲノム情報は入手しにくい。そのため公共の癌ゲノムデータベースを中心に解析を行っている。この結果を主に臨床的意義づけとし、実際の実験を因果関係の証明とし、相互補完的に研究を進めている（図2）。公共の癌ゲノムデータベースのメリットとして学生でも自分のノートパソコン上で解析が容易であること、検体数が多いこと、多種類の癌種のデータが揃っていること等が挙げられる。逆にデメリットとしては、詳細な臨床情報を含まず、基礎的な病理学的情報が中心であること、生の検体ではないので実験には使えないこと、どれが質の保証のあるデータベースかが分かりにくいことが挙げられる。

データの質の保証に関しては、実際にはトップジャーナルで頻繁に利用されているデータベースに頼っている。ただし、我々の場合は、実験で因果関係を証明することで、結果的に解析した癌ゲノムデータの質の保証の担保になっていると考えている。

まず、乳癌の分類について説明する。

乳癌には2つの主要な分類法がある。乳癌は遺伝子の発現パターンにより少なくとも6種類（Luminal A, Luminal B, HER2-enriched, Claudin-low, Normal-like, Basal-like）に分類される。なかでもBasal-like型乳癌は予後不良なサブタイプの1つである。また、免疫組織染色による受容体発現パターンにより、ER陽性、PgR陽性、HER2陽性、トリプルネガ



- ①ゲノム医療従事者・薬剤師・研究者などの育成
- ②ゲノムデータベースのユーザーとしての貢献

図2 将来の精密医療（ゲノム医療）を見据えた人材育成と新たな薬学研究手法の確立

ティブ（TNBC；ER/PgR/HER2 ネガティブ）に分類される。このうちTNBC型乳癌は進行が激しく、かつ有効な分子標的薬もなく予後不良である。Basal-like型乳癌の約70～80％はTNBC型乳癌と重複する。Basal-like型乳癌およびTNBC型乳癌細胞は幹細胞性の特徴を有する。治療には、外科的処置、放射線、化学療法のような標準治療しかなく、有効な分子標的薬の開発が期待されている。

我々は、TCGA Nature 2012 (n = 593) およびMETABRIC Nature2012&Nature Commun 2016 (n = 1904) の乳癌ゲノムデータセットを解析してきた。佐藤らは情報工学的手法を用いてデータセットの解析を行い、SLC20A1 遺伝子発現が高いER陽性乳癌患者が予後不良であることを明らかにした（*Clinical Breast Cancer* 17, e135-e142；2017）。SLC20A1は細胞膜に局在するNa/Pi（無機リン酸）共輸送体であるが、ER陽性乳癌の進行にどのような役割を果たしているかについては不明であり、今後の解析が待たれる。野崎・秋本らは同様にステージIII-IVのBasal-like型乳癌でc-Metが遺伝子発現レベルで高発現していることを明らかとした。さらに、ステージIII-IVでc-Metが癌の種（タネ）である癌幹細胞のマーカーALDH1A3と遺伝子発現レベルで相関すること、c-MetとALDH1A3遺伝子発現が共に高い患者が治療後の予後が悪いことを明らかにした。加えて、c-Met阻害剤がBasal-like型乳癌由来のALDH1陽性乳癌幹細胞の腫瘍形成を阻害することも明らかにした

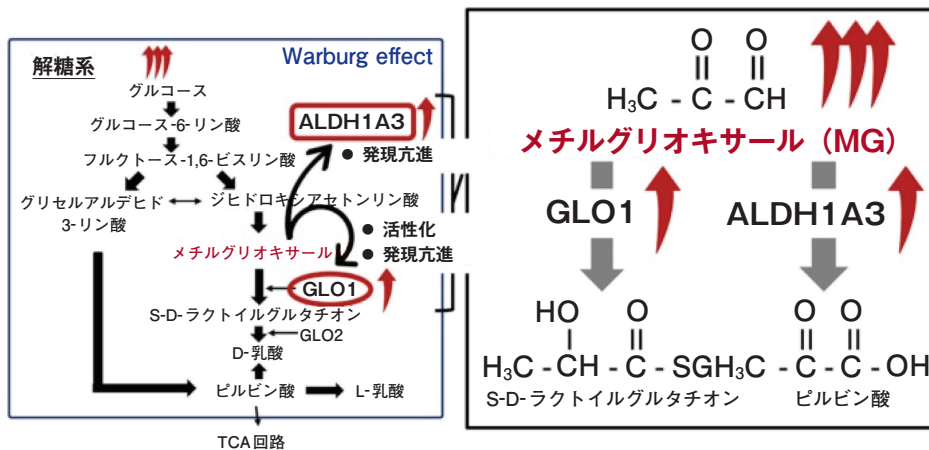


図3 Basal-like型乳癌における解糖系代謝毒性生成物MGによるポジティブフィードバックを介したALDH1陽性乳癌幹細胞の生存機構
GLO1はBasal-like型乳癌のALDH1陽性癌幹細胞を標的とした薬物治療の新たな分子標的候補となる。

(Genes & Cancer 8, 628-639 ; 2017)。

このc-Metは膜受容体型チロシンキナーゼであり、さまざまな種類の癌で過剰発現、遺伝子増幅や遺伝子変異が見つかっており抗癌剤治療の対象になっている。我々が調べた限りでは、乳癌では、他の癌で検出されるc-Metの遺伝子変異は見つからなかった。今さらながら癌治療を考える上では遺伝子変異のみではなく遺伝子発現量も考慮することが重要であることを示した。ステージIII-IV乳癌は薬物治療が中心となるため、今後のc-Met阻害剤の臨床面での応用が期待される。

癌細胞はエネルギーや生体分子を獲得するために解糖系が亢進しており (Warburg effect), 癌幹細胞ではそうではない癌細胞よりも一層解糖系が亢進している。GLO1はこの解糖系の代謝毒性副生成物であるメチルグリオキサール (MG) の解毒酵素であり、癌細胞ではこの毒性を回避するためにGLO1の量が増大している。つまり、GLO1活性を阻害するとMGが蓄積し、その毒性によって癌細胞が死滅することになる。多森・秋本らは、乳癌ゲノムデータベース解析によりGLO1がALDH1A3と遺伝子発現レベルでもBasal-like型乳癌患者で高発現しているこ

とを発見した。乳癌ではこのGLO1はわずかに遺伝子増幅が見つかったが遺伝子変異は見つからず、その多くは遺伝子発現レベルでの亢進であった。さらに本学薬学部の高澤らが開発したGLO1阻害剤TLSC702がBasal-like型乳癌由来のALDH1陽性乳癌幹細胞の腫瘍形成を阻害した (Oncotarget 9, 36515-36529 ; 2018)。興味深いことに、Basal-like型乳癌と類似したTNBCにおいて、MGはGLO1の発現亢進と活性化に関わることが知られている。また、シュワン細胞においてMGはALDH1A3遺伝子発現を亢進する。MGはGLO1ばかりではなくALDH1によっても分解される。このことから、Basal-like型乳癌における解糖系代謝毒性生成物MGによるポジティブフィードバックを介したALDH1陽性乳癌幹細胞の生存機構の存在が浮き彫りになってきた (図3)。

このようにGLO1がBasal-like型乳癌のALDH1陽性乳癌幹細胞を標的とした薬物治療の新たな分子標的候補となることが明らかとなった。今後は、乳癌ばかりではなく、他の癌種でもGLO1を介したALDH1陽性癌幹細胞の生存機構が存在するか否かも、癌幹細胞を標的とした治療法の開発を考える上で重要となる。