

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 難治性乳癌の ER 非依存性病態の解明に基づく新規治療法の開発基盤研究
2. 研究開発代表者： 三木 義男 (国立大学法人東京医科歯科大学難治疾患研究所)
3. 研究開発の成果

乳癌 ER 非依存性が引き起こす難治病態の解明とそれに基づく新規治療法の基盤開発を遂行した。

(1) 分子プロファイル情報を応用した新規治療分子標的の同定

片桐は、TN 乳癌で発現が亢進している PAG1 について、その抑制が 26S プロテアソーム活性を低下させ、p27 及び p21 の安定化、増殖抑制を誘導すること、また、PAG1 が核に局在する症例は生存期間が顕著に低下することを示した。さらに、追加 TN 乳癌のエクソームシーケンス情報から、新規変異遺伝子としてメチル化抑制遺伝子 Zinc-finger protein X (ZNF X) (10%未満) を同定、TN 乳癌の新規分子標的治療の可能性を示した。

(2) DNA 損傷修復機能に基づく新規合成致死療法の開発

太田は、H3K9me2 と HP1 が DNA 損傷応答に果たす役割及びヒストンメチルトランスフェラーゼ (HMT) 阻害剤各種の検討を行い、HP1-BARD1 結合を介して BRCA1 が DNA 二本鎖切断部に集積、HMT 阻害剤 UNCO638 がこれを攪乱し相同組換え修復を阻害することを示し、DNA 修復機能を標的とした治療候補を見出した。

PARP 阻害剤が一部の BRCA 変異癌に対し FDA、EMA で承認された。しかし、BRCA1 変異陽性でも 53BP1 発現抑制症例は HR が回復、PARP 阻害剤抵抗性を示す。中田は、この難治性乳癌の薬剤感受性に関わる候補分子を探索、E3X を見出した。そこで、難治性乳癌モデル BRCA1 Δ^{11}/Δ^{11} ・53BP1 $^{-/-}$ 細胞を用い E3X ノックアウト (BRCA1 Δ^{11}/Δ^{11} ・53BP1 $^{-/-}$ ・E3X $^{-/-}$) 細胞を作製、これが DNA 架橋剤シスプラチン・マイトマイシン C に高感受性であることを示し、BRCA1 変異及び 53BP1 抑制による PARP 阻害剤抵抗性の難治性乳癌に対し、E3X 阻害による新規治療法の可能性を示した。

三木は、BRCA 変異乳癌の合成致死に基づく新規標的分子の探索を進め、微小管脱重合阻害剤が BRCA2 機能欠損と合成致死効果を示し、BRCA1 機能欠損に対しては低感受性であることを見出した。

(3) 内分泌療法耐性の分子機序解明と TN 乳癌への応用

林は、ホルモン療法耐性の分子機序を解明し、耐性克服への応用を目的とした。これまでに樹立した 6 種のホルモン療法耐性モデル細胞 (ER 陽性株 3 種、陰転化したもの 3 種) に対して、逐次ホルモン療法薬や各種新規分子標的薬 (fulvestrant、mTOR 阻害薬、MEK 阻害薬等) の効果を *in vitro*、*in vivo* 両面から検討した。*in vitro* で特に Type1 細胞 (ER 陽性) の mTOR 阻害薬の顕著な効果を認めため xenograft マウスを作製、mTOR 阻害薬効果を検討した。また、ホルモン療法耐性 ER 陰転化株の陰転化機序を ER 遺伝子のエピゲノム制御機構を中心に検討、さらに各耐性株の癌幹細胞性についても検討した。

4. その他

特許出願-発明の名称: アンドロゲンレセプター活性依存性乳癌細胞株の作成方法、当該細胞株を用いたスクリーニング方法ならびに乳癌患者におけるアンドロゲンレセプター活性依存性獲得の判定方法、キット及びマーカー、発明者: 林 慎一、藤井里圭、出願人: 国立大学法人東北大学、出願番号: 特願 2015-518133、出願日: 平成 27 年 11 月 19 日