

治療困難なトリプルネガティブ乳がんの 抗がん剤抵抗性獲得の新たなメカニズム解明

【本件のポイント】

- トリプルネガティブ乳がんの抗がん剤抵抗性にエネルギー代謝が関わることを解明
- Mint3 を抑制することでトリプルネガティブ乳がん腫瘍が抗がん剤感受性に
- トリプルネガティブ乳がんの効果的な治療法開発への一歩

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・木梨達雄）附属生命医学研究所がん生物学部門・坂本毅治学長特命教授らの研究チームは、トリプルネガティブ乳がんの抗がん剤抵抗性にエネルギー代謝が関わることを解明し、その制御に関わる分子 Mint3 を抑制することでトリプルネガティブ乳がんを抗がん剤感受性に変化させることに成功しました。これらの研究成果は、現在治療法の限られたトリプルネガティブ乳がんの効果的な治療法開発につながることで期待されます。詳しい研究概要は次ページ以降の別添資料をご参照ください。

なお、本研究をまとめた論文が『Cell Death & Disease』（インパクトファクター：9.0）に12月11日（月）付で掲載されました。

■ 書誌情報

掲 載 誌	「Cell Death & Disease」 (DOI: 10.1038/s41419-023-06352-4) https://www.nature.com/articles/s41419-023-06352-4
論文タイトル	Mint3-depletion-induced energy stress sensitizes triple-negative breast cancer to chemotherapy via HSF1 inactivation
筆 者	Noritaka Tanaka ¹ , Hikari Okada ² , Kiyoshi Yamaguchi ³ , Masahide Seki ⁴ , Daisuke Matsubara ⁵ , Noriko Gotoh ⁶ , Yutaka Suzuki ⁴ , Yoichi Furukawa ³ , Taro Yamashita ⁷ , Jun-ichiro Inoue ⁸ , Shuichi Kaneko ² , and Takeharu Sakamoto ^{1,7} ¹ Department of Cancer Biology, Institute of Biomedical Science, Kansai Medical University. ² Information-Based Medicine Development, Graduate School

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・両角）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE

of Medical Sciences, Kanazawa University.

³ Division of Clinical Genome Research, the Institute of Medical Science, The University of Tokyo.

⁴ Department of Computational Biology and Medical Sciences, Graduate School of Frontier Sciences, the University of Tokyo.

⁵ Department of Pathology, University of Tsukuba.

⁶ Division of Cancer Cell Biology, Cancer Research Institute, Kanazawa University.

⁷ Department of System Biology, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University.

⁸ The University of Tokyo Pandemic Preparedness, Infection and Advanced Research Center (UTOPIA).

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・両角）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

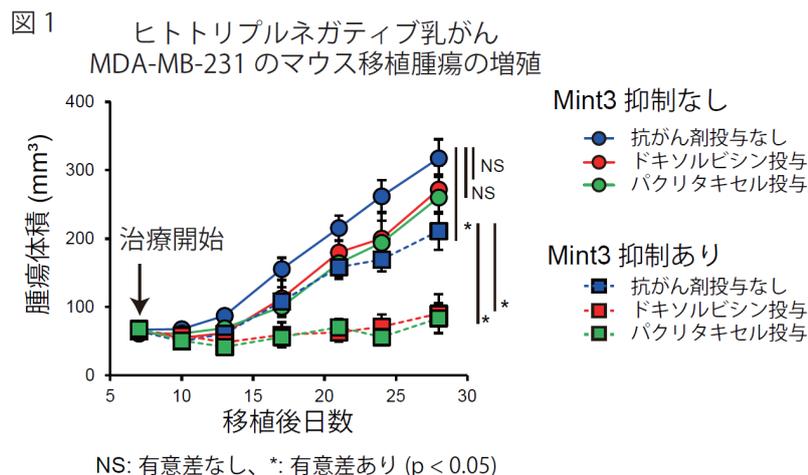
別添資料

<本研究の背景>

トリプルネガティブ乳がんは、ホルモン受容体や HER2 というタンパクの発現がみられないタイプの乳がんで、乳がん全体の 15~20% を占めます。トリプルネガティブ乳がんはホルモン受容体や HER2 といった治療標的となり得るタンパクを発現していないため、治療には細胞傷害性抗がん剤を用いた化学療法が用いられます。しかしながら、トリプルネガティブ乳がんは高い再発率と再発後の急速な進行を示すため化学療法による最終的な治療成績は芳しくありません。また、一般的に抗がん剤のスクリーニングで用いられる細胞培養実験でトリプルネガティブ乳がんの効果を示した抗がん剤が、生体ではそれほど効果を示さないことがあります。トリプルネガティブ乳がんの化学療法に対する抵抗性には様々なメカニズムが関わっており、このことがトリプルネガティブ乳がんの治療を困難にしていると考えられています。

<本研究の概要>

通常の細胞培養の環境と異なり、生体ではがんは酸素や栄養が限られた厳しい環境にあります。そこで、本研究では細胞内酸素センサーの調節に関わりがんの悪性を促進する Mint3 という分子に着目し、トリプルネガティブ乳がんで Mint3 の発現を抑えた際に抗がん剤への抵抗性が変化するかについて細胞培養実験とマウスへの腫瘍移植実験で解析を行いました。その結果、細胞培養実験では Mint3 の発現を抑えても抗がん剤への抵抗性は変化しませんでした。マウスに移植した腫瘍では Mint3 の発現を抑えることで、細胞傷害性抗がん剤のドキソルビシン、パクリタキセルに対する抵抗性が減少し、化学療法によりトリプルネガティブ乳がん腫瘍の増殖を顕著に抑えることができました (図 1)。



【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・両角)

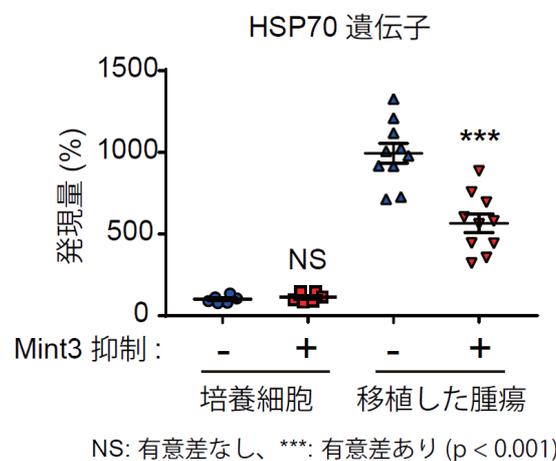
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

そこで Mint3 を抑えることでトリプルネガティブ乳がん腫瘍の中でどのような変化が起こっているかについて遺伝子発現解析を行ったところ、マウスに移植したトリプルネガティブ乳がん腫瘍で Mint3 を抑えると HSP70 などのストレス耐性に関わる遺伝子の発現の低下が観察されました(図 2)。さらに、ヒトのトリプルネガティブ乳がん手術検体でも Mint3 の発現と HSP70 の発現が正に相関すること、HSP70 を阻害することで Mint3 を抑えた時と同様に抗がん剤がトリプルネガティブ乳がん腫瘍に効きやすくなることが分かりました。

図 2

ヒトトリプルネガティブ乳がん
MDA-MB-231 の HSP70 遺伝子発現



続いて、なぜトリプルネガティブ乳がん腫瘍で Mint3 を抑制すると HSP70 などの発現が低下するかについてメカニズムの詳細な解析を行いました。Mint3 は低酸素に適応する際に重要な役割を果たす HIF-1 という転写因子^{*1}を活性化し、解糖系^{*2}と呼ばれる酸素に依存しないエネルギー代謝を促進することが知られています。代謝産物の解析を行った結果、トリプルネガティブ乳がんは酸素・栄養の豊富な培養液中にいる状態に比べ、生体ではより解糖系に依存してエネルギーを作っていて、Mint3 を抑えることでトリプルネガティブ乳がんのエネルギーが顕著に低下することが分かりました。このエネルギーの低下により、トリプルネガティブ乳がん腫瘍では mTOR シグナル^{*3}が低下し、mTOR シグナルにより活性化され HSP70 などのストレス耐性遺伝子の発現を促す転写因子 HSF-1 の活性が低下し、HSP70 の発現が低下することが分かりました (図 3)。

【本件取材についてのお問合せ】

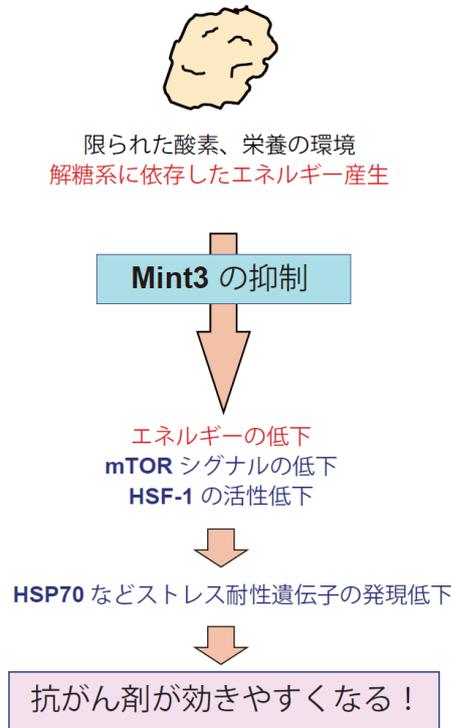
学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・両角)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

図3

トリプルネガティブ乳がん腫瘍



<本研究の成果>

本研究により、トリプルネガティブ乳がんの生体での抗がん剤抵抗性について、エネルギー代謝が重要な役割を果たすことが明らかとなりました。また、その制御に Mint3 が関わり、Mint3 を抑えることで、化学療法に抵抗性を示すトリプルネガティブ乳がんを化学療法が効くように変化させることが分かりました。今回の発見により、Mint3 を標的とした薬剤やその下流のイベントに関わる分子の阻害剤と細胞傷害性抗がん剤を併用することで、より効果的なトリプルネガティブ乳がんの治療法の開発が期待されます。

なお、本研究は以下の研究事業の支援を受けて行われました。

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED)

・次世代がん医療創生研究事業

研究開発課題名 がん細胞・がん間質細胞特異的な酸素センシング機構を標的としたがん微小環境標的薬剤の開発

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・両角)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE

<本件研究に関するお問合せ先>

学校法人関西医科大学
附属生命医学研究所がん生物学部門 学長特命教授
坂本 毅治
大阪府枚方市新町 2-5-1
TEL：072-804-0101
E-mail：sakamott@hirakata.kmu.ac.jp

用語解説

1.転写因子

ゲノム DNA 上の特定の配列を認識して、その下流の遺伝子の発現を促進するタンパク。HIF-1 は低酸素応答に関連する遺伝子の発現を促進し、HSF-1 は熱ストレスショック関連遺伝子の発現を促進することが知られている。

2.解糖系

細胞の外にあるグルコースを取り込み、細胞質内の複数の酵素反応を組み合わせ、細胞のエネルギー源である ATP を産生する代謝システム。ミトコンドリアでの ATP 産生と異なり、酸素がない状態でも ATP を作ることが出来るため、低酸素環境では主なエネルギー産生機構になる。

3.mTOR シグナル

細胞の増殖や生存を促進する細胞内の情報伝達機構のひとつ。多くのがんで mTOR シグナルが恒常的に活性化されている。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・両角）
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1
電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp