

ID No.	2035
研究課題名	新規オートファジー制御メカニズムを基盤とする乳がんの診断および治療戦略
研究代表者	太田 智彦 (聖マリアンナ医科大学・教授)
研究組織	
受入教員	中西 真 (東京大学医科学研究所・教授)
研究分担者	呉 文文 (聖マリアンナ医科大学・准教授) 城村 由和 (東京大学医科学研究所・助教)

#### 研究報告書

乳がんの約7割を占める Luminal 乳がんの内分泌療法感受性を予見することは治療戦略上重要だが、Ki-67を始め既存のマーカーでは不十分である。本研究では、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) がアンタゴニスト作用とアゴニスト作用を発揮する際のスイッチの役割をする因子、すなわち SERM 感受性を決定する因子として Fbxo22 を同定した。SERM がアンタゴニスト作用を発揮するためには、ER に結合した転写活性化因子 (SRC) が解離し、抑制化因子 (N-CoR) に変換される必要がある。我々はこの解離・変換に、ER に結合した転写制御因子 KDM4B が Fbxo22 によりユビキチン化され、分解される必要があることを発見した。ER には DNA 結合ドメインに加え SRC や N-CoR に結合する AF-1 および AF-2 ドメインがあり、AF-2 はリガンド (エストロゲン) 依存的に、AF-1 は非依存的に SRC と結合する。この際、SERM を加えると、AF-2 から SRC が解離するが、AF-1 と SRC が解離して N-CoR に変換されるためには KDM4B が Fbxo22 により分解される必要があることが判明した。従って、Fbxo22 欠損細胞では SERM を投与しても SRC は結合したままエストロゲンシグナルは維持される。次世代シーケンサーを用いた ChIP シーケンス解析では、ER と SRC がオーバーラップする 410 カ所の ER 結合部位のほぼ全ての遺伝子領域で SERM によって解離される SRC が、Fbxo22 欠損細胞では結合を維持していた。これを反映し、in vitro およびマウス異種移植において、Fbxo22 ノックアウト MCF7 細胞はタモキシフェンに反応せず増殖した。2005 年から 2009 年に聖マリアンナ医科大学病院で手術を施行した ER 陽性 HER2 陰性 T2 乳がん 163 例において Fbxo22 の免疫染色を施行したところ、Fbxo22 陰性群は陽性群に比較して有意に再発率が高く (p=0.0094、ハザード比: 2.81)、多変量解析にてリンパ節転移や Ki-67 を凌駕する独立した予後因子であり、Ki-67 低値の Luminal A-like 乳がんでも Fbxo22 陰性群は高い再発率を示した (p=0.0056、ハザード比: 3.91)。さらに、兵庫医科大学病院における Validation 解析でも同様な結果が再現された (p=0.0493、ハザード比: 6.192)。Fbxo22 の発現は新規モノクローナル抗体 (Fo-22) で評価可能であり、今後、Oncotype DX などの高額なマーカーの代替診断法として期待される。

乳がん細胞において、SERMがアンタゴニスト作用を起こす時と同様に、アロマターゼ阻害剤 (AI) でエストロゲンが枯渇した際にも、エストロゲンシグナルが停止するためにはFbxo22によるKDM4Bの分解が必要であった。従って、Fbxo22が低下した乳がんではSERMやAIで治療してもエストロゲンシグナルが持続するが、さらにおもしろいことに、Fbxo22が高発現の状態であっても、キナーゼXによるKDM4Bのリン酸化がKDM4BをFbxo22によるユビキチン化から防御することが判明した。ERの転写活性にKDM4Bが必須であること、転写活性の抑制にはKDM4Bの分解によるSRCの解離が必須であることから、キナーゼXによるKDM4Bのリン酸化がERシグナルを継続させることが予想され、乳がん細胞の内分泌療法抵抗性の一因となることが考えられる。