

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：25406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07778

研究課題名(和文) 抗HER2療法の奏効性を予測する新規コンパニオン診断薬の開発

研究課題名(英文) Development of a novel biomarker predicting response to HER2 inhibitor

研究代表者

長尾 則男 (NAGAO, NORIO)

県立広島大学・生物資源科学部・准教授

研究者番号：40227989

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：HER2陽性乳癌の奏効性予測コンパニオン診断薬としての翻訳因子eEF1A2発現解析について検討した。IHC解析のHER2陽性乳癌症例でeEF1A2の発現が腫瘍ステージ進行とともに低下し、eEF1A2高発現症例ほど予後が良いことを、HER2陽性乳癌の癌シグナル経路解析からeEF1A2がPTENとタンパク質複合体を形成することで癌抑制タンパク質として機能することを、eEF1A2過剰発現HER2陽性乳癌細胞株でBcl-2ファミリータンパク質のリン酸化レベルが低下し、cleavedカスパーゼ3発現が増加することを見出し、eEF1A2がHER2陽性乳癌細胞の予測バイオマーカーで有望であることを示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HER2分子標的薬の効果を予測できる新規コンパニオン診断薬の開発は、非適用患者の治療回避と早急な治療方針策定のためにも重要かつ喫緊な課題である。HER2分子標的薬感受性決定におけるeEF1A2の重要性を踏まえ、eEF1A2発現検査をHER2分子標的薬治療の新たなコンパニオン診断薬として利用することを提唱し、その分子基盤の明確化と有効性の確立を目指し、eEF1A2がHER2陽性乳癌細胞においてアポトーシス活性を高める役割を持つ優れた予測バイオマーカーであることを示唆した。今後さらに解析を進めることで、eEF1A2遺伝子発現解析がHER2阻害剤治療の予後予測し得る有用バイオマーカーとして確立したい。

研究成果の概要(英文)：We studied the effectiveness of expression analysis of the translation factor eEF1A2 as a companion diagnostic for predicting HER2-positive breast cancer. On IHC analysis, eEF1A2 expression decreased with tumor stage progression in HER2-positive breast cancer cases, and the prognosis was better for patients with higher eEF1A2 expression. In signal pathway analysis of HER2-positive breast cancer, we found that eEF1A2 functions as a cancer-suppressing protein by forming a protein complex with PTEN. And we found that in eEF1A2 overexpressing HER2-positive breast tumor cell lines, phosphorylation levels of Bcl-2 family proteins decreased and cleaved caspase 3 expression increased. We suggest that eEF1A2 is the excellent predictive biomarker with a role in enhancing apoptotic activity in HER2-positive breast tumor cells.

研究分野：細胞工学

キーワード：HER2陽性乳癌 eEF1A2 予測バイオマーカー アポトーシス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景乳癌は遺伝子発現パターンから5つのサブタイプに分類され、それぞれの再発リスクに基づいて治療方針が決定されているが、すべての患者に対し、選択した治療法の効果が見込まれるとは限らない。Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)陽性乳癌患者の約30%においてHER2阻害剤の効果がなかったことが報告されていた。そのため、OncotypeDXやMammaPrintなどの多重遺伝子診断が、予後リスク予測や術後化学療法施行の判断に用いられているが、HER2阻害剤の治療効果を予測する診断マーカーは含まれておらず、また、現在、個別に実用化されている予測マーカーも存在しない。奏効率のさらなる向上のためには、機能に基づいた新たな遺伝子シグネチャーを加え、それをコンパニオン診断薬として確立することが重要な課題であった。

本研究ではHER2分子標的薬感受性決定におけるeEF1A2の重要性を踏まえ、eEF1A2発現検査をHER2分子標的薬治療の新たなコンパニオン診断薬として利用することを提唱し、その分子基盤の明確化と有効性の確立を目指した。

2. 研究の目的 eEF1A2発現が乳癌患者のHER2分子標的治療の効果に影響を与えているか臨床病理学相関を調べる。

eEF1A2高発現乳癌細胞がHER2分子標的薬(トラスツズマブ)に高感受性を示したin vitroデータが、in vivoにおいて反映されるか検討する。

3. 研究の方法

HER2分子標的療法を受けた乳癌患者由来の組織片に対し、eEF1A2とその標的のAurora-Aの免疫組織染色を行う。得られる染色結果と病理学的完全奏効、無再発生存期間、全生存率、術前治療の種類等の各パラメーターについて相関を検討した。

HER2陽性かつeEF1A2陰性乳癌細胞株(SK-BR-3、MDA-MB-435)にeEF1A2を高発現させた安定細胞株を免疫不全マウスの皮下に移植し、細胞増殖能やトラスツズマブ単独およびトラスツズマブとドセタキセルの併用による抗腫瘍効果への影響を考察した。また、eEF1A2の標的であるAurora-A阻害剤の効果についても検討した。

4. 研究成果

本研究課題ではHER2陽性乳癌の奏効性を予測するコンパニオン診断薬としての翻訳因子eEF1A2の発現解析の有効性について、HER2陽性と陰性の乳癌症例におけるIHC解析とHER2陽性乳癌の悪性化シグナル経路におけるeEF1A2の機能的役割解明の双方の側面から調べた。IHC解析からHER2陰性乳癌症例と異なりHER2陽性乳癌症例ではeEF1A2の発現が腫瘍ステージ進行とともに低下し、eEF1A2高発現症例ほど予後が良いことを明らかにした。HER2陽性乳癌の癌シグナル経路解析から既報の研究結果とは異なり、eEF1A2がPTENとタンパク質複合体を形成することで癌抑制タンパク質として機能することを発見した。特にこの複合体がユビキチンプロテアソーム経路に直接関与していることを明らかにし、その基質としていくつかの発がん性タンパク質を同定した。同定した基質タンパク質の発現が増加しているPTEN欠損乳癌細胞の異種移植モデルマウスを基質タンパク質の低分子阻害剤とPI3K低分子阻害剤の併用処理した結果、単独投与と比較して腫瘍の成長を著しく抑制した。他方、eEF1A2を過剰発現するHER2陽性乳癌細胞株では、Bcl-2ファミリータンパク質のリン酸化レベルが低下し、cleavedカスパーゼ3の発現が増加することを見出した。以上の結果は、eEF1A2がHER2陽性乳癌細胞においてアポトーシス活性を高める役割を持つ優れた予測バイオマーカーであることを示唆する。今後、さらに解析を進めることで、eEF1A2遺伝子発現解析がHER2阻害剤治療の予後を予測する有用なバイオマーカーとして確立を目指したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 関家滉太、長尾則男、劉建文、片山博志
2. 発表標題 HER2ポジティブ乳癌におけるeEF1A2発現とその影響
3. 学会等名 岡山大学医学部MRI発表会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	片山 博志 (KATAYAMA HIROSHI) (90713975)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授 (15301)	
研究分担者	笹井 香織 (SASAI KAORI) (50722162)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教 (15301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------