

令和 6 年 5 月 16 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18064

研究課題名（和文）薬物療法抵抗性乳がんにおける遠隔転移メカニズムの解明と新規分子標的治療薬の開発

研究課題名（英文）Elucidation of distant metastasis mechanisms in drug-resistant breast cancer and development of novel molecular-targeted therapies.

研究代表者

西川 さや香（NISHIKAWA, SAYAKA）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・研究員

研究者番号：80781848

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000 円

研究成果の概要（和文）：乳癌の治療成績向上のためには、乳癌遠隔転移メカニズムを解明し、新規治療薬の開発が必要である。最近、乳癌の遠隔転移にSDPR遺伝子が関与すると報告された。SDPRが乳癌の新たな治療ターゲットとなりうると考え、研究を開始した。当院で乳癌手術を施行した臨床検体を用い、SDPR低発現の患者が有意に予後不良であることが示された。その後、乳癌サブタイプ別の検討を行ったが、いずれにおいてもSDPR低発現と予後との関連は認めなかった。再検討して研究を重ねたが、残念ながら「SDPR低発現と乳癌予後は有意な相関関係にない」という結論に至った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳癌は一旦遠隔臓器に転移を来すと治癒することはなく、患者は死に至る。乳癌における遠隔転移のメカニズム解明とその治療成績の向上が緊急の課題である。乳癌の遠隔転移に新規転移抑制遺伝子SDPRが関与することが報告された。SDPR遺伝子が新たな治療ターゲットとなり、新規分子標的治療薬が開発され、乳癌治療成績を向上させることができれば、社会に与える効果は大きいと考えた。近年、癌領域でのSDPRの役割についても徐々に明らかになりつつあり注目されていたが、本研究結果から、SDPR低発現と乳癌予後には有意な相関関係は認めず、新規治療薬の候補にはならないことが示された。

研究成果の概要（英文）：To improve the treatment outcome of breast cancer, it is necessary to elucidate the mechanism of distant metastasis of breast cancer and to develop novel therapeutic agents. Recently, it was reported that the SDPR gene is involved in distant metastasis of breast cancer, and we initiated this study in the belief that SDPR could be a new therapeutic target for breast cancer. Using clinical specimens from breast cancer surgeries performed at our hospital, we showed that patients with low expression of SDPR had a significantly poorer prognosis. Subsequent studies were conducted by breast cancer subtype, but no association was found between low expression of SDPR and prognosis in any of them. The study was reexamined and repeated, but unfortunately, the conclusion was reached that “low expression of SDPR is not significantly correlated with breast cancer prognosis.”

研究分野：乳癌

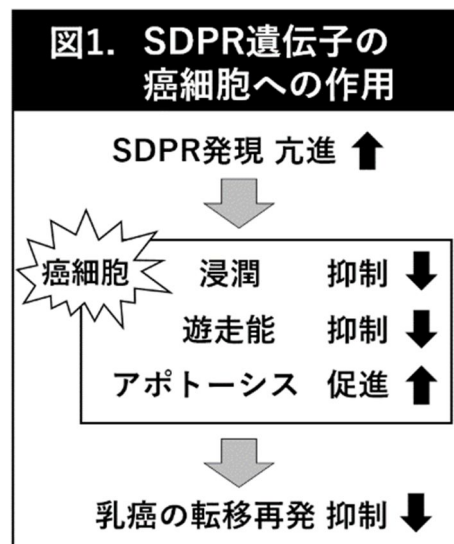
キーワード：乳癌 SDPR

## 1．研究開始当初の背景

現在、日本人女性が最も多く罹患する悪性疾患は乳癌であり、その死亡数は増加の一途を辿っている。乳癌患者の約 30%は乳癌術後に遠隔転移を来すと報告されているが、一旦遠隔臓器に転移を来すと治癒することはなく、患者は死に至る。そのため、乳癌における遠隔転移のメカニズム解明とその治療成績の向上が緊急の課題となっている。

乳癌の遠隔転移に関与すると考えられている遺伝子は複数報告されているものの、それらの遺伝子がどのようなメカニズムで遠隔転移に関与するかについてはいまだ十分に解明されていない。最近、乳癌の遠隔転移に新規転移抑制遺伝子 serum deprivation response (SDPR) が関与することが報告された(PNAS 2016)。SDPR 遺伝子は癌領域以外の研究については以前から行われてきたが(Nature Cell Biology 2009, Genomics 1999) 近年、癌領域での SDPR の役割についても徐々に明らかになりつつあり(Cancer Science 2016)注目されていた。

SDPR 遺伝子の癌細胞への作用メカニズムは図 1.の通り 2 点が挙げられる。まず 1 つ目として SDPR 遺伝子の発現亢進は、癌細胞の浸潤と癌細胞の血管内・血管外へ遊走をともに抑制することで遠隔転移を抑制する。2 つ目としてアポトーシスに関連する Bcl-2 family の発現を制御して、癌細胞のアポトーシスを促進することで、遠隔転移を抑制する。



通常、乳癌の術後には遠隔転移予防目的に薬物療法を行うが、乳癌組織における SDPR 遺伝子低発現の患者では、乳癌細胞の浸潤能や血管内・血管外への遊走能が高く、かつ、薬物療法による乳癌細胞のアポトーシスが抑制され、結果として遠隔転移を来しやすくなり、予後不良を示すのではないかと、この仮説を立てた。SDPR 遺伝子が乳癌の新たな治療ターゲットとなり、新たな分子標的治療薬が開発され乳癌治療成績を向上させることができれば、社会に与える波及効果は極めて大きいと考え、本研究を立案し、研究開始した。

## 2．研究の目的

乳癌組織における SDPR の mRNA およびタンパクの発現状況と臨床病理学的因子および予後との関連を検討し、SDPR 遺伝子を治療標的とした乳癌に対する新規分子標的治療薬の開発を目的とする。

## 3．研究の方法

(1)対象：2000 年～2007 年の間に当院で乳癌手術を施行した初発の浸潤性乳癌 432 例として研究立案したが、追加研究により、1992 年～2008 年の間に当院で手術を施行した 614 例（観察期間中央値は約 11 年）を最終対象症例とした。

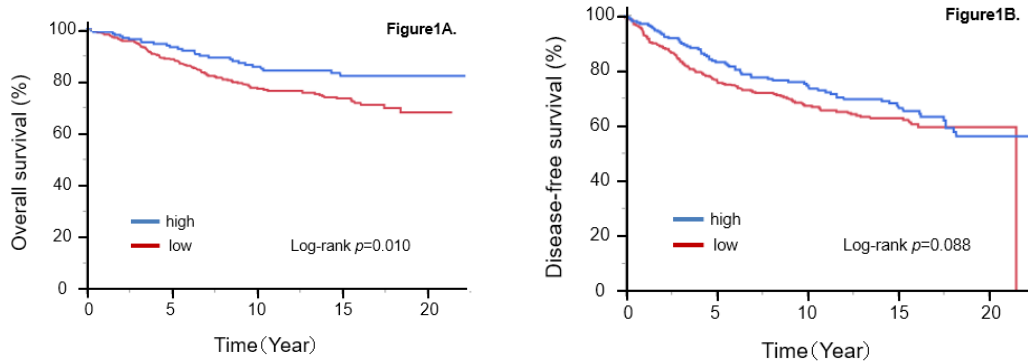
(2)mRNA 発現：乳癌凍結組織から RNeasy Mini Kit を用いて total RNA を抽出し、High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit を用いて cDNA を作成。TaqMan Gene Expression assay, StepOnePlus real-time PCR system を使用して定量的 RT-PCR を行った。ハウスキーピング遺伝子は GAPDH を用いた。再検討の際には、2 種類の蛍光色素 (FAM-labeled probe と VIC-labeled probe) を使用して、標的遺伝子とハウスキーピング遺伝子を同一ウェルで同時測定することで乳癌組織における SDPR mRNA の相対発現量を定量した。カットオフ値は中央値とした。増殖関連因子は MKI67 および CCND1 を用いた。

(3)統計解析：生存曲線は、Kaplan-Meier 法にて解析し、ログランクテストにて評価した。無病生存期間 (DFS: disease-free survival) について、もし患者が無再発で生存している場合は最終来院日をもって「打ち切り」とした。全生存期間 (OS: overall survival) については、Fisher's exact probability test にて行った。統計解析ソフトは、JMP と R を使用した。

#### 4. 研究成果

##### (1) SDPR mRNA 発現と乳癌の予後：

SDPR mRNA 発現レベルと乳癌予後の解析について、1992 年～2008 年の間に当院で乳癌手術を施行した 614 例を対象に検討した。OS については SDPR mRNA 高発現であると有意に予後良好 (Figure1A)、DFS では SDPR mRNA 高発現の方が有意差はないものの予後良好な傾向にあった (Figure1B)。

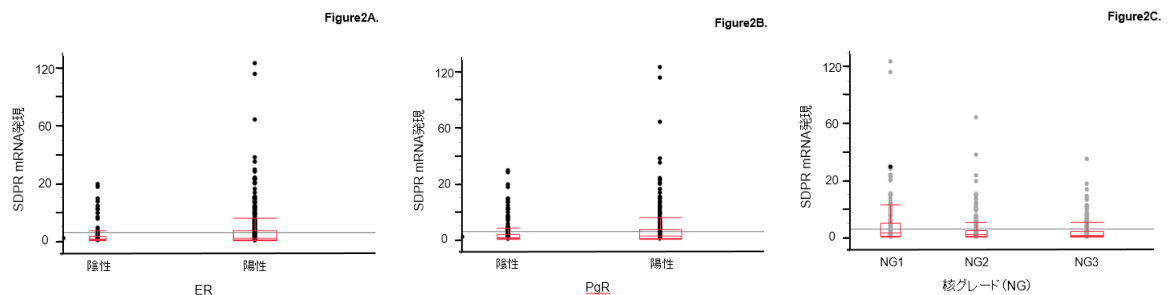


##### (2) 多変量解析：

全症例において、腫瘍径、腋窩リンパ節転移状況、核グレード、ER、PgR、HER2、SDPR mRNA を対象に多変量解析を行ったが、DFS、OS とともに SDPR mRNA 発現は独立した予後因子とはいえなかった (それぞれ  $p=0.25$ ,  $p=0.06$ )。

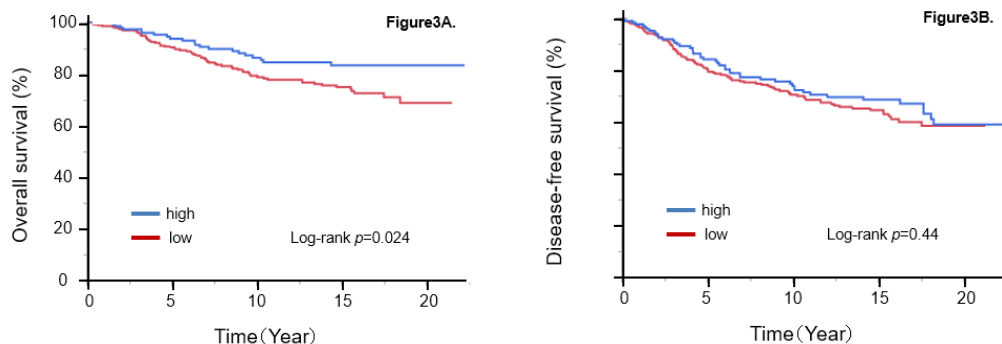
##### (3) SDPR mRNA 発現と臨床病理学的因子との相関：

臨床病理学的因子との相関を検討してみると、ER (Figure2A)、PgR (Figure2B)、核グレード (Figure2C) との間で有意差を認めた。腫瘍径、腋窩リンパ節転移の有無、HER2 とは相関を認めなかった。



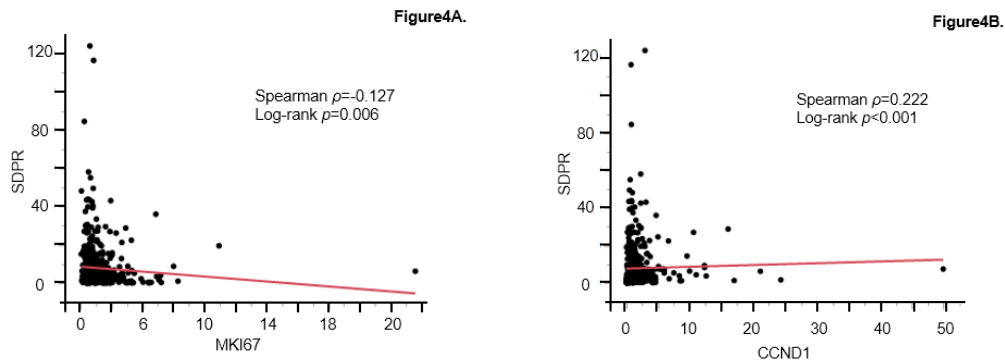
##### (3) ER 陽性症例を対象にした SDPR mRNA 発現と乳癌の予後：

SDPR 発現と ER が関連している可能性が示されたため、ER 陽性症例 480 例を対象に SDPR mRNA 発現レベルと乳癌予後を検討した。OS については全症例を同様 SDPR mRNA 高発現であると有意に予後良好 (Figure3A) であったが、DFS では有意差を認めなかった (Figure3B)。



(4) 増殖関連遺伝子との相関：

SDPR と増殖関連因子である MKI67 および CCND1 との相関を検討した。MKI67 とは逆相関したが、相関が強いとは言えなかった( Figure4A )。CCND1 とは正相関し、弱い相関を認めた( Figure4B )。



(5) 考察：

SDPR 高発現であると予後が良好という仮説通りの傾向ではあったが、臨床サンプルを用いた検討において、ER と関連しているのではないかという傾向は示唆されたものの、独立した予後因子とは言えず、臨床的に意義のある結果は得られなかった。増殖関連因子である CCND1 と弱い相関を認めたが、CCND1 は ER の下流遺伝子であることから、SDPR と ER で認めた相関関連の関与も考えられる。

(6) 結論：

本研究から臨床的に意義のある結果は得られず、SDPR を標的とする新規治療薬の開発は難しいという結論に至った。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究協力者	上本 康明  (UEMOTO YASUAKI)		
研究協力者	遠山 竜也  (TOYAMA TATSUYA)		

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
---------	---------