

乳がんの腫瘍形成・転移形成における新たな仕組みの解明
～トリプルネガティブ型乳がんの治療標的を求めて～

研究成果のポイント

1. 乳がんの発生や転移に関わる新たな仕組みとして、乳がんできく発現する転写因子^(注1)MAFK とその標的遺伝子として GPNMB を同定しました。
2. MAFK と GPNMB は従来のがん遺伝子やがん抑制遺伝子とは異なった仕組みで乳がんの腫瘍形成や転移形成に関与することを明らかにしました。
3. 乳がん、それも特に悪性度の高いトリプルネガティブ型^(注2)乳がんの治療や診断法の開発につながることで期待されます。

国立大学法人筑波大学 医学医療系 加藤光保教授、沖田結花里研究員らの研究グループは、ウプサラ大学 Carl-Henrik Heldin教授、早稲田大学 仙波憲太郎教授、山梨大学 齋藤正夫教授らとの共同研究により、乳がんの発生や転移に関わる新たな仕組みを解明しました。

加藤教授らは、発がんへの関与が広く知られている増殖因子TGF-βによって発現が誘導される転写因子MAFKがトリプルネガティブ型乳がんできく発現していることを新たに発見しました。さらに、MAFKおよびそのMAFKによって発現が上昇することが判明した膜タンパク質であるGPNMBに着目し、培養細胞やマウスを用いて、これまで知られていたがん遺伝子とは異なる働き方でMAFKやGPNMBが足場非依存性増殖^(注3)の誘導、乳がんの発生、浸潤や転移に関与することを明らかにしました。

今後トリプルネガティブ型乳がんに対する新たな治療薬や診断法の開発につながると期待されます。

本研究の成果は、2017年4月11日14時(日本時間12日3時)付で「Science Signaling」にてオンライン公開される予定です。

研究の背景

日本において乳がんは、年間およそ7万人が罹患し、およそ1万3千人が亡くなっています(2012年)。乳がんの好発年齢は40から50代と比較的若く、20代や30代で発症する患者の割合も高いことが知られており、出産や育児、あるいは仕事において社会で活躍する年代に発症する患者が多いという特徴があります。

乳がんの治療には、他のがんと同じように手術、放射線治療、そして薬物療法があります。乳がんの薬物療法では、治療薬の選択に際してサブタイプ分類が重要になります。これは、ホルモン受容体や増殖因子受容体の発現の有無による分類法で、その中でもトリプルネガティブ型と呼ばれる乳がんは良い治療薬がない上に転移しやすく予後が悪いことが知られており、トリプルネガティブ型乳がんに特化した治療薬の開発が切望されています。

1970年から80年代にかけて、がんを引き起こす原因となるがん遺伝子が数多く発見されました。その方法は、軟らかい寒天培地中で足場非依存性増殖^(注3)の誘導能を調べるというシンプルなものでした。同じ方法を用いて、足場非依存性増殖を誘導した後、がん細胞の培養液のみを正常細胞にかけると、正常細胞もがん細胞と同じように足場非依存性増殖を示すことがわかりました。つまり、培養液中に足場依存性増殖を誘導する重要なタンパク質が分泌されていることが示されました。その後培養液中で増殖を誘導していたタンパク質として、トランスフォーミング増殖因子(TGF)-αとβが同定されました。TGF-αは上皮増殖因子(EGF)ファミリーに属し、細胞の増殖に関わる

ことが判明し、がんとの関係が次々と明らかになりました。これまでに知られている多くのがん遺伝子は、このEGFファミリーの働きに関係する分子です。つまり知られている多くのがん遺伝子が細胞のがん化に働くときには、これとは別の働きをもつ、もう一方のTGF- β と一緒に働くことが必要であることが知られています。今回の発見は、TGF- β ががんを誘導する働きに関係する、他の多くのがん遺伝子とは異なる働き方の発がん機構の発見であることが特徴です。

研究内容と成果

本研究チームは今回の研究で、TGF- β の標的遺伝子であるMAFK(参考文献)が、トリプルネガティブ型乳がんではMAFKという転写因子の発現が高いことと、GPNMBという膜タンパク質の発現がMAFKによって上昇することを新たに発見しました。転写因子とは、遺伝子の発現を調節しているタンパク質の総称です。GPNMBもまた、トリプルネガティブ型乳がんでは発現が高いことが知られているタンパク質です。そこで、MAFKとGPNMBに着目し、培養細胞やマウスを用いて、正常な乳腺上皮由来の細胞にMAFKやGPNMBを高発現させると腫瘍形成が促進される一方で、発現の高い乳がん細胞においてMAFKやGPNMBの発現を低く抑えると腫瘍形成や転移が抑制されることを証明しました。またMAFKやGPNMBが、がん細胞の浸潤・転移に関与するといわれている上皮間葉転換^(注4)という現象を引き起こすことも新たに発見しました。

今後の展開

GPNMB というタンパク質は膜タンパク質であり、細胞の表面に突き刺さったような形で存在しています。つまり、細胞の外側からもアプローチ可能という利点があり、こういった種類のタンパク質は、治療薬を開発する際の標的になりやすいと考えられています。米国においてすでに、抗 GPNMB 抗体を用いた治療薬の臨床試験が始まっていますが、本研究チームも今後、それとは異なる方法で GPNMB を標的とした新しい治療薬の開発を行いたいと考えています。

参考図

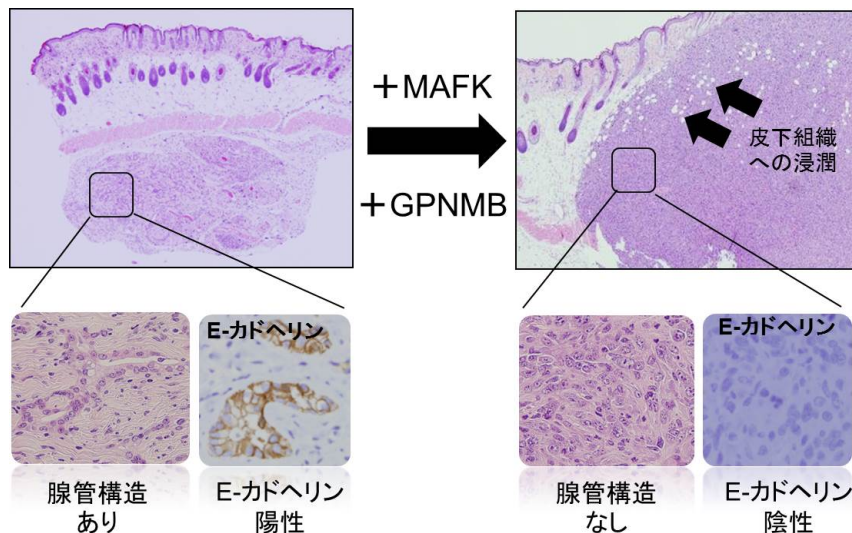


図1. MAFK もしくは GPNMB を高発現させると腫瘍形成および浸潤が促進される。

MAFK や GPNMB を発現させていない細胞の移植片(左)では、腺管構造が認められ、細胞接着分子である E-カドヘリンの発現がみられた。一方、MAFK や GPNMB を発現させた細胞からできた移植片では、腺管構造が認められず、脱分化した特定の構造をつくらない細胞によって腫瘍全体が占められており、E-カドヘリンの発現も認められなかった。さらに皮下組織への浸潤がみられた(矢印)。

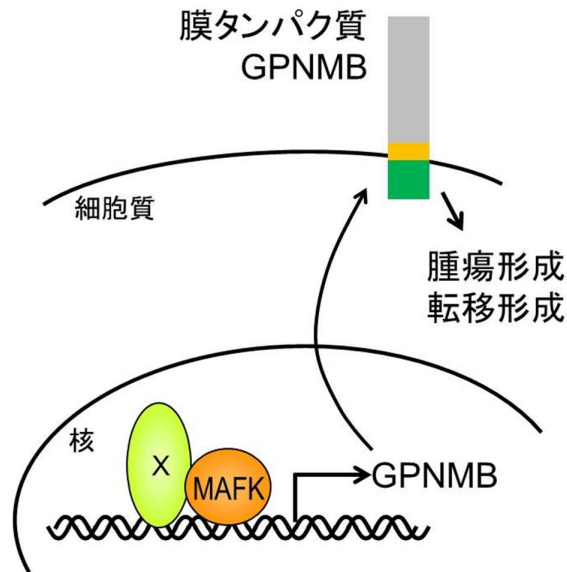


図2. 転写因子 MAFK は、膜タンパク質 GPNMB の発現を誘導することで、乳がんの腫瘍形成と転移形成に関与する。

用語解説

注1) 転写因子

遺伝子の発現を調節しているタンパク質の総称

注2) トリプルネガティブ型乳がん

乳がんはホルモン受容体であるエストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、そして増殖因子受容体である HER2 の発現の有無によってサブタイプ分類がなされる。トリプルネガティブ型乳がんとは、サブタイプ分類により、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、HER2の発現が全て陰性である乳がんを指す。

注3) 足場非依存性の増殖

足場非依存性増殖とは、がん細胞に特徴的な性質のひとつである。正常細胞は、血液細胞やリンパ球のように浮遊して増殖することができる浮遊細胞と細胞外の線維組織などの足場に付着して増殖する付着性細胞に分けられ、正常な付着性細胞は足場を失うと死んでしまう。しかし、付着性細胞でもがん化すると一定の条件で足場が無くとも増殖し続けることができるようになる。

注4) 上皮間葉転換

上皮細胞は互いに接着し、細胞の極性も保たれている。しかし時に、上皮細胞が細胞同士の接着能や極性を失い、間葉系細胞のような性質を獲得することがある。その変化を上皮間葉転換と呼び、がん細胞の浸潤や転移に関わることが知られている。

参考文献

Yukari Okita, Atsushi Kamoshida, Hiroyuki Suzuki, Ken Itoh, Hozumi Motohashi, Kazuhiko Igarashi, Masayuki Yamamoto, Tomohiro Ogami, Daizo Koinuma and Mitsuyasu Kato: Transforming Growth Factor- β Induces Transcription Factors MafK and Bach1 to Suppress Expression of the Heme Oxygenase-1 Gene. The Journal of Biological Chemistry, 288(28): 20658-20667, 2013

掲載論文

【題名】 The transcription factor MAFK induces EMT and malignant progression of triple-negative breast cancer cells through its target GPNMB

(トリプルネガティブ型乳がんの発生・進展における転写因子 MAFK とその標的遺伝子 GPNMB の作用)

【著者名】 沖田結花里、木村美範、Rudy Xie、Chen Chen、Larina Tzu-Wei Shen、小嶋ゆりか、鈴木裕之、村谷匡史、齋藤正夫、仙波憲太郎、Carle-Herink Heldin、加藤光保

【掲載誌】 Science Signaling

問合わせ先

氏名 加藤 光保 (かとう みつやす)

筑波大学 医学医療系 教授 (実験病理学研究室)

沖田 結花里 (おきた ゆかり)

筑波大学 実験病理学研究室 研究員