



難治性乳がんの原因となる腫瘍内多様性発生のメカニズムを解明 — 乳がんの新たな治療戦略の開発に期待 —

九州大学生体防御医学研究所の中山 敬一 主幹教授、同大学病院 小野山一郎 助教の研究グループは、がん抑制遺伝子 Fbxw7 の解析から、Fbxw7 の欠損が乳がん発生の原因となり、さらには治療抵抗性の要因となる腫瘍内におけるがん細胞の多様性（※1）の原因となっていることを明らかにしました。

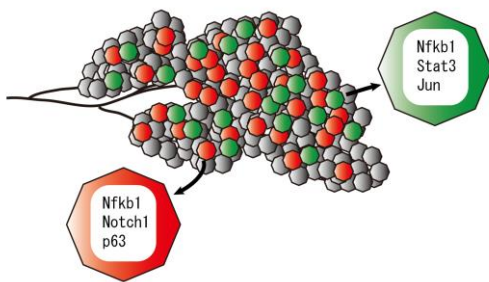
Fbxw7 は細胞内で c-Myc や Notch1 などのがん遺伝子産物を分解し、がん抑制遺伝子としての役割を担っていることが知られていました。乳がんにおいても Fbxw7 遺伝子の変異が報告されていましたが、乳腺における Fbxw7 の機能はまだ解析されていませんでした。

本研究グループは、乳腺における Fbxw7 の機能を詳細に解析するため、乳腺細胞特異的に Fbxw7 を欠損させたマウスを作製して解析しました。その結果、Fbxw7 を欠損した乳腺組織は乳がんを自然発症し、また発生した乳がんには従来トリプルネガティブと呼ばれていた Basal-like 型（※2）と呼ばれるものを多く認めました。このタイプの腫瘍は未だ予後が悪く、その要因の一つに腫瘍内における細胞の性質の多様性が挙げられます。本研究ではこの点に着目し、腫瘍内の異なるタイプの細胞における遺伝子発現を解析し、Fbxw7 がタンパク質分解の標的とする Notch1 と p63 といった転写因子の下流シグナルのバランスの違いが、1 つの腫瘍内に異なるタイプの腫瘍細胞が存在する（腫瘍内の多様性）原因となっていることを明らかにしました。

今回の成果は、乳がんのなかでも難治性である Basal-like 型の乳がんに対する理解を深めることとなり、効果的な治療法開発の一助となることが期待されます。

本研究成果は、2020年11月24日（火）午前10時（米国東部時間）に米国科学雑誌「Cancer Research」で公開されました。なお、研究の詳細および用語解説は別紙を参照。

Fbxw7 欠損乳腺腫瘍



研究者からひとこと：一つの遺伝子異常から発生した腫瘍でも、腫瘍内には様々なタイプの腫瘍細胞が存在することがあり、そのことががん治療を難しくします。今回の研究成果により、そのメカニズムの一端が明らかとなりました。今後、本研究が発展し、今までにないタイプの治療法の発見につながることを期待されます。

（参考図）腫瘍内におけるがん細胞の多様性
同じ腫瘍内のがん細胞同士でもその性質は異なっており、Fbxw7 が欠損して発生する腫瘍では、分解できずに異常蓄積したタンパク質のバランスでがん細胞の性質も異なってくることを明らかにしました。



中山主幹教授

【お問い合わせ】 生体防御医学研究所 主幹教授 中山 敬一（なかやま けいいち）
TEL : 092-642-6815 FAX : 092-642-6819
Mail : nakayak1@bioreg.kyushu-u.ac.jp

難治性乳がんの原因となる腫瘍内多様性発生のメカニズムを解明 — 乳がんの新たな治療戦略の開発に期待 —

<研究の背景と経緯>

がん抑制遺伝子である Fbxw7 は、細胞内でがん遺伝子タンパク質である c-Myc、サイクリン E、Notch1 などの分解を担っており、このシステムの破綻はがん遺伝子タンパク質の異常蓄積から発がんにつながるということが知られています。実際、Fbxw7 を胸腺、骨髄などで欠損させたマウスはそれぞれ T 細胞リンパ腫や白血病を発症します（図 1）。また様々なヒトの腫瘍でも Fbxw7 の変異が報告されており、乳がんもその一つです。しかしながら、Fbxw7 が欠損することでどのようながん遺伝子タンパク質が異常蓄積して発がんに至るのかは臓器によって異なっており、腫瘍が発生しない臓器もあります。

そこで本研究グループは、乳腺細胞特異的に Fbxw7 を欠損したマウスを作製し、実際に乳がんを発症するのか、また発症するのであれば、どのようなメカニズムで発症するのかを明らかにする目的で研究を開始しました。

<研究の内容>

乳腺細胞特異的に Fbxw7 を欠損したマウスの解析を行うと、Fbxw7 がタンパク質分解の標的とする種々のタンパク質の中で、Notch1 と p63 が異常蓄積していることが分かりました。また実際に乳がんを自然発症し、発生した乳がんには従来トリプルネガティブと呼ばれていた Basal-like 型と呼ばれるものを多く認めました（図 1）。

次に Fbxw7 を欠損して発生する乳がんをより詳しく解析するため、Fbxw7 欠損マウスの乳がん組織からがん細胞を単離し、細胞株を樹立しました。その結果、上皮系細胞株に見えるものから間葉系細胞（※3）に見えるものまで、色々なタイプの細胞株が樹立されました（図 2）。とても興味深いことに、いずれのがん細胞株もヌードマウスに腫瘍を形成することができ（図 2）、上皮系がん細胞株からは腺がん様の組織像を呈する腫瘍、間葉系がん細胞株からは間葉系腫瘍の組織像を呈する腫瘍が得られました。この結果は、Fbxw7 という一つの遺伝子の欠損から発生した乳がん組織の中に、異なるタイプの腫瘍細胞が存在すること（腫瘍内多様性）を示しています。腫瘍内における多様性は近年、がん治療において治療抵抗性の原因の一つとして注目されており、腫瘍内に様々な性質のがん細胞が存在することが、すべてのがん細胞を死滅させることを難しくしている要因の一つと考えられています。

そこで、本研究グループは、Fbxw7 という一つの遺伝子欠損から発生する腫瘍内に、どのように異なるタイプの腫瘍細胞が発生するのかを明らかにするため、マウスから樹立した上皮系がん細胞株と間葉系がん細胞株に発現する遺伝子を RNA シークエンス（※4）で網羅的に解析しました。その結果、Fbxw7 がタンパク質分解の標的とするタンパク質の中で、上皮系がん細胞株では Notch1 と p63 の下流遺伝子群、間葉系がん細胞株では Stat3 と Jun の下流遺伝子群が活性化していました。またどちらのタイプのがん細胞株においても、Nfkb1（※5）の下流遺伝子群が活性化しており、NF-κB シグナルの活性化が腫瘍内多様性の形成に重要な役割を担っている可能性が示唆されました（図 3）。

<今後の展開と治療応用への期待>

トリプルネガティブの乳がんの分類がなされるようになってから、かなりの時間が経過しました。しかし未だに、このタイプの乳がんに対する治療が効果的でないことも多く、さらなる有効な治療法の実現が必要とされています。今回の研究では、Fbxw7 が欠損することで、乳がんにおいて治療抵抗性の要因となるがん細胞の腫瘍内多様性が引き起こされることを明らかにしました。今後、Fbxw7 欠損により異常蓄積するタンパク質の解析を進めることで、腫瘍内多様性を引き起こす決定的因子を明らかにし、それを標的とした乳がんに対する新しい治療法の実現が期待されます。

<参考図>



図1 がん遺伝子産物の分解を担う Fbxw7 と乳腺細胞特異的に Fbxw7 を欠損したマウス

Fbxw7 は Rbx1、Cul1、Skp1 と複合体 (SCF 複合体) を形成し、サイクリン E、Notch、c-Myc などのがん遺伝子タンパク質の分解を担っている。Fbxw7 が欠損するとこのシステムがうまく働かなくなり、がん遺伝子タンパク質が異常蓄積して発がんに至る (左図)。右図は今回の研究で作製した乳腺細胞特異的に Fbxw7 を欠損したマウスに発生した乳腺腫瘍。

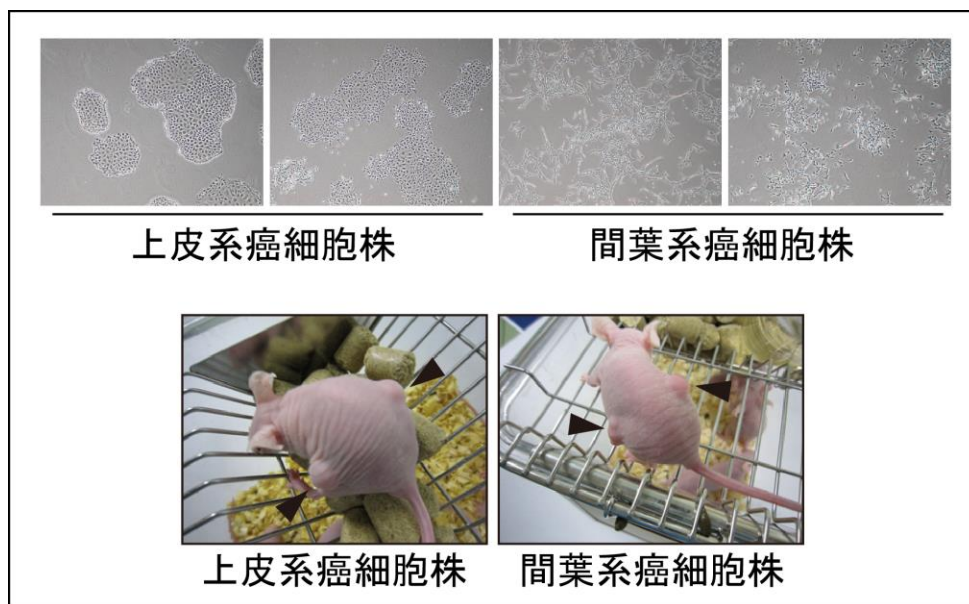


図2 乳腺細胞特異的 Fbxw7 欠損マウスに発生した乳がんから樹立したがん細胞株

乳腺細胞特異的に Fbxw7 を欠損させたマウスに発生した乳腺腫瘍から腫瘍細胞を単離、培養し、10 種類の細胞株を樹立した。樹立した細胞株は接着性の強い上皮系の細胞株と紡錘形の形態を取る間葉系の細胞株に大別された (図上)。いずれのタイプの細胞株もヌードマウスの皮下に腫瘍を形成することができ、Fbxw7 遺伝子の欠損から発生した腫瘍の細胞には多様性が存在することが明らかとなった (図下)。

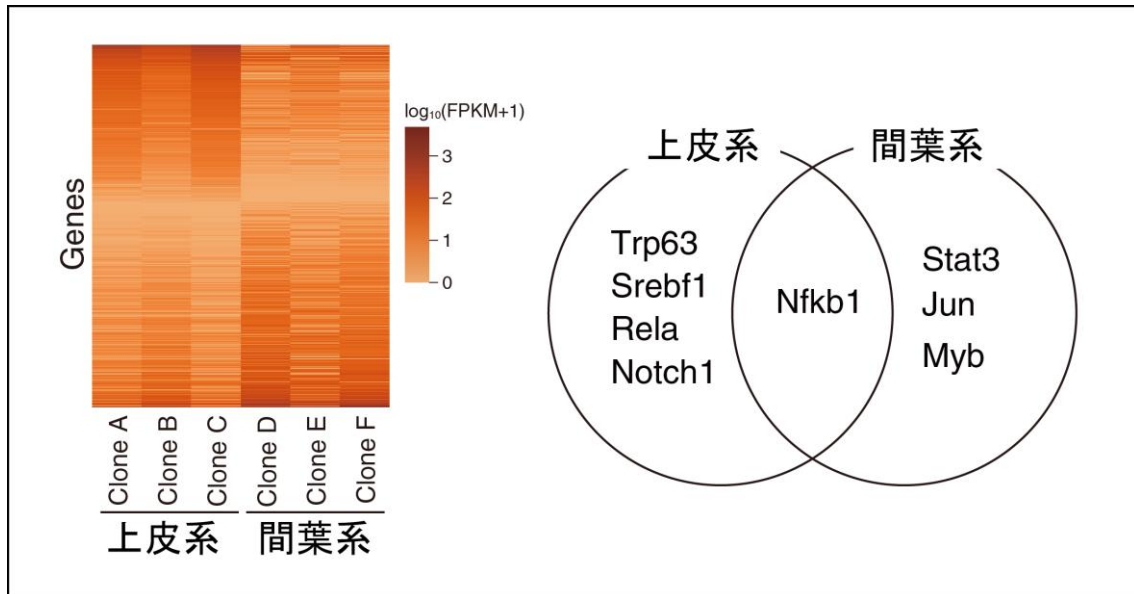


図3 Fbxw7 欠損乳腺腫瘍に腫瘍内多様性が誘導される機構の解明

Fbxw7 が欠損して上皮系がん細胞株と間葉系がん細胞株の違いがどのように生まれたのかを明らかにするため、RNA シークエンシングで発現している遺伝子群について解析した。上皮系がん細胞株と間葉系がん細胞株には発現している遺伝子に明確な差を認めた（左図）。さらに Fbxw7 が分解の標的とする転写因子の下流遺伝子群に着目して解析したところ、上皮系では Notch1、p63、間葉系では Stat3、Jun の下流シグナルが亢進していた。またどちらのタイプの細胞株でも NF- κ B シグナルが亢進しており、NF- κ B シグナルの活性化は腫瘍内多様性の形成に関わっていると考えられます。

<用語解説>

- (※1) 腫瘍内多様性 (Intratatumoral heterogeneity) は、同一個体に発生した腫瘍内におけるがん細胞の多様性のことであり、異なった性質をもつがん細胞が多いと治療抵抗性の獲得や再発につながると考えられる。
- (※2) Basal-like 型乳がんは、女性ホルモン受容体や HER2 が陰性で、以前はトリプルネガティブと呼ばれていたタイプの乳がんと重複するものが多い。予後の悪いタイプの乳がんとして知られており、近年 PARP 阻害薬などこのタイプの腫瘍を標的とした治療法の開発が進められている。
- (※3) 上皮系細胞と間葉系細胞：上皮細胞は、体表面を覆ったり、消化管など管腔臓器の粘膜を構成したりする細胞、各種分泌細胞の総称。一方、間葉細胞は、上皮細胞や神経系細胞を除いた多岐にわたる細胞の総称。上皮細胞が間葉細胞様の形質を獲得することで、がんの浸潤・転移や治療抵抗性に関わっていることが報告されている。
- (※4) RNA シークエンスは、細胞から回収した RNA を次世代シーケンサーを用いて大量に読み込むことで、遺伝子の発現量を網羅的に解析する手法。
- (※5) Nfkb1 遺伝子は細胞内で様々な生理現象に関わる転写因子 NF- κ B ファミリーに属する遺伝子である。NF- κ B シグナルは免疫反応やがん細胞における細胞増殖に関わっているが、最近細胞の分化状態が変わる際にこのシグナルが関わっていると報告されている。

<論文情報>

タイトル：“Loss of Fbxw7 impairs development of and induces heterogeneous tumor formation in the mouse mammary gland”

(Fbxw7 の欠損はマウス乳腺の発達を障害し、ヘテロな腫瘍形成を引き起こす)

掲載誌：Cancer Research, 2020

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

科学研究費補助金・特別推進研究

研究課題名：「幹細胞における細胞周期の制御と代謝系との連関に関する総合的研究」(JP18H05215)

研究代表者：中山 敬一 (九州大学 生体防御医学研究所 主幹教授)

研究期間：平成 30 年 4 月～令和 5 年 3 月

科学研究費補助金・基盤研究 (C)

研究課題名：「卵巣漿液性がんにおける DNA 脱メチル化産物 5hmC と転移に関する研究」(JP20K09646)

研究代表者：小野山 一郎 (九州大学病院 助教)

研究期間：令和 2 年 4 月～令和 4 年 3 月

科学研究費補助金・特別研究員奨励費

研究課題名：「ユビキチンリガーゼ Fbxw7 のミエリン形成調節機構の解明と脱髄疾患への治療応用」(JP 19J10033)

研究代表者：中山 省悟 (九州大学 日本学術振興会特別研究員)

研究期間：平成 31 年 4 月～令和 3 年 3 月

科学研究費補助金・若手研究

研究課題名：「胃がん・大腸がんのユニバーサル予後予測法の開発とその治療応用」(JP19K20403)

研究代表者：清水 秀幸 (九州大学 生体防御医学研究所 学術研究員)

研究期間：平成 31 年 4 月～令和 3 年 3 月

<お問い合わせ>

【研究内容に関すること】

中山 敬一 (なかやま けいいち)

生体防御医学研究所 主幹教授

TEL : 092-642-6815 FAX : 092-642-6819

Mail : nakayak1@bioreg.kyushu-u.ac.jp

【報道に関すること】

九州大学広報室

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimui.kyushu-u.ac.jp