

## 乳がん治療法の開発に新たな光 ～プロリン異性化酵素による乳がんの悪性化機構を発見～

令和4年3月31日

報道機関 各位

国立大学法人山口大学

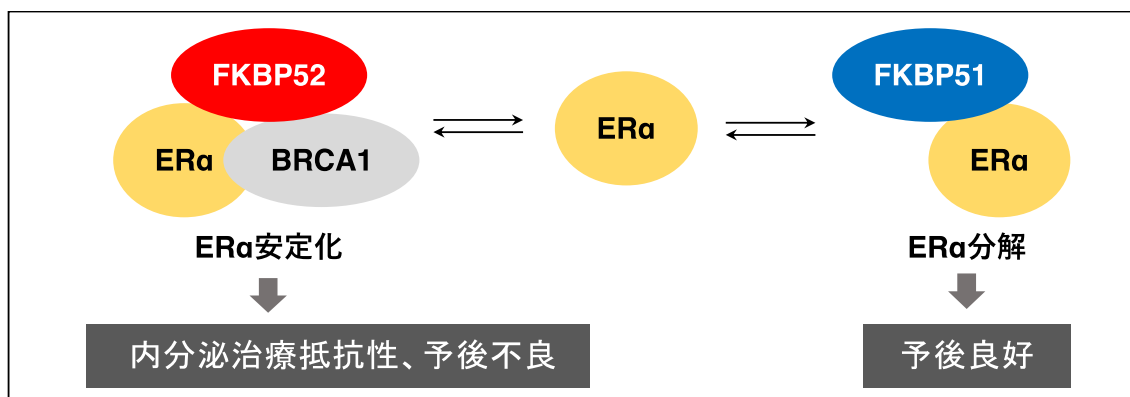
### 【発表のポイント】

- ◆ 医療ビッグデータから再発性乳がんの予後不良因子を探索した結果、プロリン異性化酵素(※1)FKBP52を発見しました。
- ◆ FKBP52はエストロゲン受容体 $\alpha$ (※2)とBRCA1(※3)の結合を促進させ、エストロゲン受容体 $\alpha$ を安定化させることがわかりました。
- ◆ FKBP52と相同性が高いFKBP51は、FKBP52の機能とは逆にエストロゲン受容体 $\alpha$ を分解することがわかりました。
- ◆ FKBP52阻害は、再発性乳がんに対しても効果があることから、新たなバイオマーカー(※4)、治療法開発につながることを期待できます。

### 【概要】

山口大学共同獣医学部の島田緑教授・羽原誠特命助教の研究グループは、名古屋市立大学の遠山竜也教授、九州大学との共同研究で、再発性乳がんの予後不良因子としてFKBP52を発見しました。FKBP52はアミノ酸の一種であるプロリンをシストランス体に異性化するプロリン異性化酵素です。乳がんの悪性化に密接に関連するエストロゲン受容体 $\alpha$ (ER $\alpha$ )の機能をFKBP52が増強し、FKBP52と相同性が高いFKBP51は抑制することが判明しました。重要なことに、内分泌治療抵抗性の乳がん細胞株に対してもFKBP52阻害は有効であることが明らかとなりました。

今回の研究成果は、ER $\alpha$ 陽性乳がんの患者さんに対して問題となるER $\alpha$ の活性化による乳がんの再発に対して理解を深めることとなり、新たなバイオマーカーの発見、効果的な治療法開発へと展開することが期待できます。



本研究成果は、2022年4月4日(月)午後3時(EDT/米国東部標準時(夏時間))以降1週間以内に、米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)」に掲載されます。

### 【研究の背景】

乳がんは日本人女性が罹患する悪性腫瘍の第1位であり、その罹患数ならびに死亡数は年々増加しています。女性ホルモンの一種であるエストロゲンと結合する受容体(ER $\alpha$ )が発現している乳がん(ER $\alpha$ 陽性乳がん)は、乳がんの約70%を占めています。ER $\alpha$ 陽性乳がんに対しては、ER $\alpha$ の働きを抑制する内分泌療法が奏効します。しかしながら、ER $\alpha$ 陽性転移乳がん患者に内分泌療法を行った場合、治療当初には内分泌療法に効果を認めても、いずれ内分泌療法に対して耐性を示してしまいます。そのため、内分泌療法に対する耐性メカニズムの解明とその克服が大きな臨床的課題となっています。そこで、ER $\alpha$ 陽性乳がんに対する新たな治療標的を同定するために、ER $\alpha$ の活性化に関与する、乳がんの悪性化因子を網羅的に探索しました。

### 【研究内容】

乳がんの新たな治療標的を同定するために、①ER $\alpha$ と相互作用する、②ER $\alpha$ と発現量が正の相関関係を示す、③乳がんで過剰発現する、④高発現は生存期間が短縮する、という4つの基準を満たす乳がんの予後不良因子として、FKBP52 (FK506 Binding Protein 52)を同定しました(図1)。乳がん細胞株(MCF7)において、FKBP52の発現を抑制すると、ER $\alpha$ の分解が亢進するためER $\alpha$ の発現量が減少し、がん細胞の増殖を顕著に阻害しました(図2A)。重要なことに、内分泌治療抵抗性となった乳がん細胞株(MFR: MCF7 derived fulvestrant resistance)に対しても、FKBP52を阻害することで、ER $\alpha$ の発現量およびがん細胞の増殖を抑制できる結果が得られました(図2B)。

FKBP52と相同性の高いFKBP51の機能を調べたところ、FKBP51は①乳がんでは発現が減少する、②高発現は生存期間を延長する、③ER $\alpha$ の分解を促進するという、FKBP52とは逆の機能を有することが判明しました。

FKBP52によるER $\alpha$ の安定化機構を解明するために、ER $\alpha$ およびFKBP52と相互作用するユビキチン化酵素を網羅的に探索した結果、乳がんの発症と関連するがん抑制因子BRCA1を同定しました。BRCA1はER $\alpha$ の安定化に必須であり、FKBP52はBRCA1とER $\alpha$ の結合を促進することで、ER $\alpha$ を安定化することを解明しました。

以上の結果から、FKBP52はER $\alpha$ を安定化することにより、ER $\alpha$ の機能を増強し、がん細胞の増殖を促進させることが分かりました。一方、FKBP51はFKBP52と競合してER $\alpha$ と結合し、ER $\alpha$ の分解を促進する機能を持つことが示唆されました。

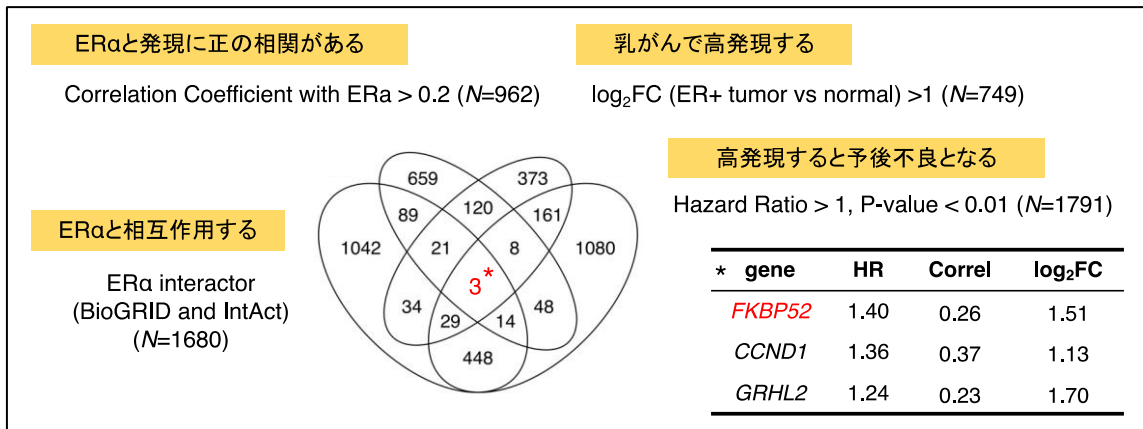


図1 同定した再発性乳がんの予後不良因子

ERα と相互作用する、ERα と発現が正の相関がある、乳がんで高発現する、高発現で生存期間が短縮する、の4つに含まれる因子を探索しました。その結果、再発性乳がんの予後不良因子として3因子を同定することができ、その中で、高発現が最も生存期間を短縮させるFKBP52に着目しました。

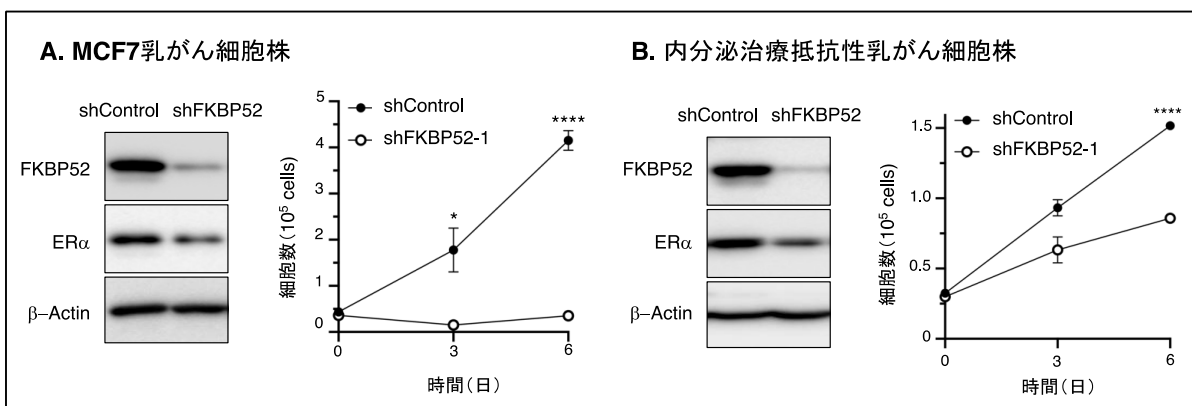


図2 FKBP52 発現抑制細胞の表現型

MCF7 乳がん細胞株(A)および内分泌治療抵抗性乳がん細胞株(B)において、FKBP52 の発現を抑制すると、ERα の発現が減少し、がん細胞の増殖を阻害することができます。

### 【今後の展開】

本研究により、FKBP52 および FKBP52 と相同性の高い FKBP51 による ER $\alpha$  の安定化機構が明らかになりました。これらの結果から、FKBP52 の阻害により、再発性乳がんの治療の奏功性を上昇させることが期待できます。興味深いことに、FKBP52 は乳がんだけでなく、ほとんどのがんで高発現していることが判明しました。今後、詳細な機能の解析を進めることにより、FKBP52 を標的とした新しいバイオマーカー、治療法の開発が期待されます。

### 【用語解説】

#### ※1 プロリン異性化酵素

タンパク質中のプロリンのシス-トランス異性化反応を触媒し、タンパク質の高次構造を変化させる。プロリン異性化酵素には、FKBP(FK506 Binding Protein)、サイクロフィリンおよび Pin1 の3つのファミリーが存在する。ヒトの FKBP は 16 種類存在し、FKBP51 と FKBP52 は相同性を持つ。

#### ※2 エストロゲン受容体 $\alpha$ (ER $\alpha$ )

女性ホルモンの1つであるエストロゲンは、細胞内に存在する ER $\alpha$  と結合することにより、細胞の増殖を促進する機能を発揮する。乳がんの発生・増殖に ER $\alpha$  の発現が深く関わるタイプが多く存在し、その場合はエストロゲンと ER $\alpha$  の結合を阻止・ER $\alpha$  を分解する内分泌療法を施行する。しかし再発する場合は治療が困難となり、予後不良となる。

#### ※3 BRCA1

DNA 損傷を修復する機能を持つ。この遺伝子の変異によって、乳がんや卵巣がんを発症するリスクが上昇する。

#### ※4 バイオマーカー

疾患の有無や、進行状態を示す目安となる生理学的指標。生物指標化合物とも言われる。

### 【論文情報】

タイトル: “FKBP52 and FKBP51 Differentially Regulate the Stability of Estrogen Receptor in Breast Cancer”

著者名: Makoto Habara, Yuki Sato, Takahiro Goshima, Masashi Sakurai, Hiroyuki Imai, Hideyuki Shimizu, Yuta Katayama, Shunsuke Hanaki, Takahiro Masaki, Masahiro Morimoto, Sayaka Nishikawa, Tatsuya Toyama, and Midori Shimada

掲載誌: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)



#### 【本研究への支援】

本成果は、以下の事業・研究課題によって得られました。

##### 山口大学研究拠点群形成プロジェクト

研究課題名:「がんの増殖制御の解明と革新的治療法の確立」

研究代表者: 島田 緑(山口大学 共同獣医学部 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(B)

研究課題名:「高次構造調節による立体的ヒストンコードの解明」

研究代表者: 島田 緑(山口大学 共同獣医学部 教授)

研究期間: 令和 3 年 4 月～令和 6 年 3 月

##### JST・創発的研究支援事業

研究課題名:「プロリン異性化による立体的ヒストンコードの解明」

研究代表者: 島田 緑(山口大学 共同獣医学部 教授)

研究期間: 令和 3 年 4 月～

##### 科学研究費補助金・若手研究

研究課題名:「ER 陽性乳がんにおけるプロリン異性化酵素の意義と治療標的としての可能性」

研究代表者: 羽原 誠(山口大学 共同獣医学部 特命助教)

研究期間: 令和 2 年 4 月～令和 4 年 3 月

#### 【お問い合わせ】

<研究内容に関すること>

山口大学 共同獣医学部 獣医生化学

教授 島田 緑(しまだ みどり)

〒753-8515 山口市吉田 1677-1

TEL : 083-933-5909

E-mail : shimada@yamaguchi-u.ac.jp

関連 URL : <http://www.vet.yamaguchi-u.ac.jp/members/shimada-p.html>

<報道に関すること>

山口大学 総務企画部 総務課 広報室

〒753-8515 山口市吉田 1677-1

TEL : 083-933-5007

E-mail : sh011@yamaguchi-u.ac.jp