

## 予後不良で知られるトリプルネガティブ乳がんの新規治療標的を同定 ～新たながん個別化治療の開発に期待～

### ポイント

- ・トリプルネガティブ乳がんにおいてインターロイキン-34 が高発現していることを発見。
- ・トリプルネガティブ乳がんにおいてインターロイキン-34 が予後不良因子であることを解明。
- ・インターロイキン-34 を標的としたトリプルネガティブ乳がんの新規治療法の開発に期待。

### 概要

北海道大学遺伝子病制御研究所病態研究部門免疫生物分野の清野研一郎教授、大塚 亮助教、同大学院医学院修士課程の梶原ナビール氏らの研究グループは、予後不良乳がんとして知られるトリプルネガティブ乳がん(TNBC)\*<sup>1</sup>において、がん細胞が分泌するインターロイキン\*<sup>2</sup>-34(IL-34)そのものが予後不良に寄与していることを明らかにしました。

TNBC は乳がん全体の約 20%を占め、3 年以内の再発率が非常に高く、再発後の生存期間が他のタイプの乳がんに比べ短い乳がんです。また、乳がんの治療で一般的に用いられるホルモン療法\*<sup>3</sup> や分子標的薬\*<sup>4</sup> のハーセプチン療法\*<sup>5</sup> の効果がなく、効果が期待できる薬剤が抗がん剤のみに限られます。そのため、治療に難渋するケースが多く、抗がん剤による副作用に苦しむ患者が多いのが現状です。

本研究では、TNBC の腫瘍組織において IL-34 が高発現していることに加え、高発現する IL-34 そのものが TNBC 患者の予後不良と関係していることを発見しました。また、実験用マウスを使った実験により、IL-34 が免疫細胞の働きを抑制することでがん細胞の成長を促進することを明らかにしました。

本結果は、TNBC の予後不良と IL-34 の関係を示すものであり、IL-34 を標的とした新規がん個別化治療の開発に繋がるものと期待されます。

なお、本研究成果は、2020 年 6 月 23 日（火）公開の Breast Cancer 誌にオンライン掲載されました。

図1. がん細胞由来 IL-34 の働き

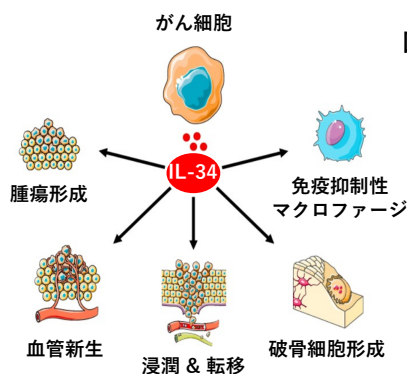


図2. 乳がんにおける IL-34 遺伝子発現

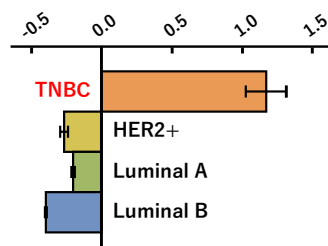


図3. TNBC 患者予後

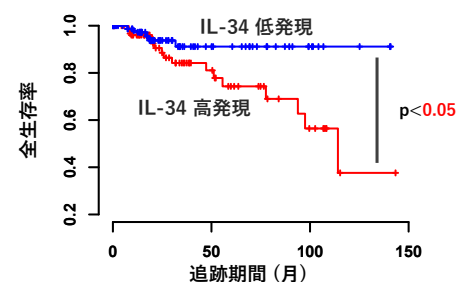


図 1. がん細胞から産生される IL-34 の働き

がん細胞由来の IL-34 は、腫瘍形成、血管新生、浸潤や転移を促進する。

図 2. 乳がんタイプ別の IL-34 の遺伝子発現

乳がんは、がん細胞表面に出ている受容体によって大きく四つのタイプに分けられ、その中で、TNBC タイプの乳がんでのみ IL-34 が高発現していることが判明。

図 3. IL-34 低発現または高発現 TNBC 患者の生存率

171 名の TNBC 患者を、IL-34 高発現患者と IL-34 低発現患者に分けて生存期間を調べたところ、IL-34 高発現患者の生存率が IL-34 低発現患者の生存率に比べ有意に低いことが判明。

## 【背景】

乳がんは世界中の女性において、罹患率・死亡率ともに最も高い悪性腫瘍の一つです。また、乳がんは、がん細胞の表面に出ている受容体の種類によって大きく四つのタイプに分けられ、それぞれのタイプによって治療法が大きく変わってきます。タイプ別に分けたときの一つであるトリプルネガティブ乳がん(TNBC)は、乳がんの治療標的となる三つの受容体が欠如していることから、そのように名付けられており、全乳がんの約 20%を占めます。TNBC は他のタイプの乳がんと比較して、より高い再発率、再発後の急速な進行を示し、予後が不良です。TNBC に対する薬剤治療としては、抗がん剤を用いた化学療法が一般的ですが、多くの患者が化学療法への抵抗性を獲得してしまうため、化学療法に取って代わるような効果的な治療法・治療薬の開発が強く望まれています。

そこで本研究グループは、腫瘍中に浸潤する免疫細胞の中で多くを構成しているマクロファージ<sup>6</sup> という免疫細胞に注目しました。マクロファージは、病原体を食べて消化し、攻撃力の高い免疫細胞に病原体を攻撃するように指令を与えるなど、免疫の様々な側面で重要な役割を担っています。一方で、腫瘍に浸潤しているマクロファージの多くは免疫抑制性<sup>7</sup> に偏っています。腫瘍におけるマクロファージによる免疫抑制を解除することががんの治療法の一つとして注目を浴びており、世界中で数多くの研究が行われています。

マクロファージを免疫抑制性に変える因子として、IL-34 というタンパク質が報告されています。本研究グループはこれまでに、様々ながん種の腫瘍組織において IL-34 の発現を確認しており、がん細胞から産生される IL-34 が、がんの悪性度に関わることや、がんの進行を促進することを明らかにしてきました(図 1)。しかし、TNBC における IL-34 の役割についての報告は未だ無く、本研究では、TNBC の腫瘍組織における IL-34 の発現と、TNBC の病因と予後における IL-34 の役割、さらに、IL-34 が TNBC において治療標的となり得るかを検討しました。本研究の推進により、新規がん個別化治療が生まれる可能性があり、社会的意義があると考えられます。

## 【研究手法】

本研究では、1083 名の乳がん患者の臨床情報をもとに、全乳がん患者を四つのタイプ別(TNBC, HER2+, Luminal A, Luminal B)に分類し、各タイプの乳がん組織における IL-34 の遺伝子発現を比較しました。また、その発現が各タイプの乳がん患者の予後に影響するのかを調べました。次に、IL-34 を発現するマウス TNBC 細胞株である 4T1 細胞を用いて、IL-34 の TNBC における役割について調べました。まず IL-34 を欠損させた 4T1 細胞を樹立し、IL-34 の有無で細胞の増殖能に差があるのかを、試験管内で調べました。さらに、IL-34 の免疫系への作用を評価するために、IL-34 を発現する細胞と欠損させた細胞を実験用マウスの皮下に注入し、生体内での腫瘍形成能と免疫細胞への影響を評価しました。最後に、マウス生体内で増殖した各腫瘍内に浸潤している免疫細胞の種類や量を解析することで、がん細胞から産生される IL-34 が TNBC の腫瘍環境にどのような影響を与えるのかを検証しました。

## 【研究成果】

各タイプの乳がんにおける IL-34 の遺伝子発現を解析したところ、TNBC 患者の腫瘍組織でのみ IL-34 が高発現していることを発見しました(図 2)。また、TNBC 患者 171 名のうち IL-34 を高発現している患者と IL-34 を低発現している患者に分けて生存率を解析したところ、IL-34 を高発現している患者の生存率が IL-34 を低発現している患者の生存率に比べ有意に低くなることがわかりました(図 3)。さらに、IL-34 そのものが独立した予後不良因子であることを突き止めました。つまり、IL-34 の発現は、他のタイプの乳がんよりも TNBC で高く、IL-34 の高発現が単独で TNBC 患者の予後不良因子となることを明らかにしました。

また、マウス TNBC 細胞株を用いた実験により、IL-34 を発現する 4T1 細胞と IL-34 を欠損させた 4T1 細胞の増殖能は、試験管内では差が無かったのに対し、実験用マウスの生体内では、IL-34 を欠損させた 4T1 細胞の増殖速度が、IL-34 を発現する 4T1 細胞に比べ、有意に遅くなることがわかりました。この結果から、IL-34 は生体内において TNBC 腫瘍の成長を促進する働きをもつことが示され、次にそのメカニズムを調べることにしました。IL-34 には免疫を抑制する機能が知られているため、IL-34 を発現する 4T1 細胞でできた腫瘍と IL-34 を欠損させた 4T1 細胞でできた腫瘍に浸潤している免疫細胞

胞の種類や量を解析したところ、免疫細胞の種類や、各免疫細胞の浸潤率に差はありませんでした。一方で、腫瘍環境における炎症がIL-34を欠損させた4T1細胞でできた腫瘍内で強まっていることがわかりました。さらに、それらの炎症を引き起こしているのはマクロファージから産生された炎症性サイトカインであることがわかりました。マクロファージ由来の炎症性サイトカインは、活性マクロファージで増加し、免疫抑制性マクロファージで減少することが知られています。すなわち、TNBC細胞が産生するIL-34がマクロファージの性質を免疫抑制性に変えることで、腫瘍内に免疫抑制環境を構築し、腫瘍の成長を促進していると考えられます。

まとめると、IL-34はTNBCにおいて高発現しており、その高発現は単独でTNBCの予後不良と相関すること、その理由となるメカニズムの一つとしてIL-34がマクロファージの性質を免疫抑制性に変えているということを明らかにしました。

### 【今後への期待】

本研究によって、TNBCにおいてIL-34が独立した予後不良因子であることが示されました。したがって、IL-34を標的とした治療は、TNBC患者の予後を改善する可能性があります。本研究開発の推進により、「TNBC局所におけるIL-34の発現診断→IL-34阻害薬の投与」という新しいがん個別化治療のパラダイムが生まれる可能性があります。今後IL-34阻害薬の開発が進み、臨床応用されることが期待されます。

### 【研究費】

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の革新的がん医療実用化研究事業「IL-34を基軸としたがん微小環境分子基盤の理解とその臨床的特性に基づいた新しい治療法の開発」(研究代表者: 清野研一郎)の支援を受けて行われました。

### 論文情報

論文名	Interleukin-34 contributes to poor prognosis in triple-negative breast cancer (インターロイキン-34はトリプルネガティブ乳がんの予後不良に寄与する)
著者名	梶原ナビール <sup>1</sup> , 北川郁人 <sup>1</sup> , 小林拓斗 <sup>1</sup> , 和田はるか <sup>1</sup> , 大塚 亮 <sup>1</sup> , 清野研一郎 <sup>1</sup> ( <sup>1</sup> 北海道大学遺伝子病制御研究所免疫生物分野)
雑誌名	Breast Cancer (乳癌の専門誌)
DOI	10.1007/s12282-020-01123-x
公表日	2020年6月23日(火)(オンライン公開)

### お問い合わせ先

#### 【研究内容に関すること】

北海道大学遺伝子病制御研究所免疫生物分野 教授 清野研一郎 (せいのかんいちろう)

T E L 011-706-5532 F A X 011-706-7545 メール seino@igm.hokudai.ac.jp

U R L <https://seinolab.wixsite.com/seinolab/home-1>

#### 【AMEDに関すること】

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED) 疾患基礎研究事業部 疾患基礎研究課

T E L 03-6870-2225 メール cancer@amed.go.jp

#### 配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

### 【用語解説】

\*1 トリプルネガティブ乳がん(TNBC) … 乳がんの治療標的となる三つの受容体が欠如していることから、そのように名付けられており、全乳がんの約20%を占める。TNBCの治療における課題は治療標的の欠如に起因する難治性であり、他のタイプの乳がんと比較して予後が不良。

- \*2 インターロイキン(IL) … 免疫細胞から分泌されるタンパク質の総称であり，細胞同士の情報伝達を担っている。発見された順に番号を付けて命名されており，現在 40 種類以上が同定されている。近年では，数種のインターロイキンが，がん細胞からも分泌されることが知られている。
- \*3 ホルモン療法 … 乳がんの標準治療の一つであり，乳がんの増殖を促すホルモンの働きを阻害する治療法のこと。乳がん細胞の表面にホルモン受容体が出ている場合にのみこの治療法が有効。
- \*4 分子標的薬 … ある特定の分子を標的として，その機能を抑制することにより治療する薬剤。
- \*5 ハーセプチン療法 … がん細胞の増殖や分化に関係する HER2 タンパク質に特異的に結合し，HER2 の働きを阻害することで抗腫瘍効果を発揮する分子標的薬による治療法のこと。HER2 過剰発現が確認された乳がんに対してのみこの治療法が有効になる。
- \*6 マクロファージ … 免疫細胞の一種であり，病原体や死んだ細胞等を貪食して消化する役割を担っている。腫瘍に浸潤する免疫細胞の多くをこの細胞が占めており，免疫系の働きを制御している。
- \*7 免疫抑制性 … 免疫系の活動を抑制する(弱める)ような性質のこと。免疫抑制性の免疫細胞は，免疫抑制性のタンパク質を産生することで周囲の免疫細胞の働きを抑制する。