

2021 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

| | |
|-------|---|
| 研究課題 | 乳癌腫瘍内 APOBEC3 発現と抗腫瘍免疫応答との関連性の検討 |
| キーワード | ①乳腺腫瘍、②APOBEC3、③抗腫瘍免疫 |

研究者の所属・氏名等

| | |
|-----------------------------|--|
| フリガナ 氏名 | アサオカ マリコ 浅岡 真理子 |
| 配付時の所属先・職位等 (令和3年4月1日現在) | 東京医科大学 医学部 助教 |
| 現在の所属先・職位等 (令和4年7月1日現在) | 東京医科大学 医学部 助教 |
| プロフィール | 平成28年東京医科大学病院乳腺科に入局後、当大学院に入学。乳癌の術前化学療法感受性及び予後に関わる臨床研究を開始した。平成29年より米国BuffaloのRoswell Park Comprehensive Cancer Centerにて2年間の留学を経て、令和3年に博士(医学)学位授与とともに大学院を卒業した。現在、同医局にて臨床医として従事するとともに、乳癌に関する研究を行っている。 |

1. 研究の概要

アポリポ蛋白質 B mRNA 編集触媒ポリペプチド様 3 (APOBEC3) は一本鎖 DNA または RNA を標的とする脱アミノ化活性を持つ酵素群であり、ヒトでは APOBEC3A, 3C-H までの 7 つのアイソタイプを持つ。乳癌ではそのうちの APOBEC3B がゲノム編集による DNA 突然変異に寄与しており、腫瘍内 APOBEC3A と APOBEC3B の発現量は、腫瘍内ゲノム不安定性や癌の悪性度にも相関することが示されている (Nat. Genet., 45, 977-983 (2013). Nat. Genet., 45, 970-976(2013) 一方で、APOBEC3C-H はリンパ球をはじめとする癌免疫応答との関連性が示唆されている。今回申請者は乳癌における APOBEC3 群の臨床学的意義を検索した。

2. 研究の動機、目的

これらの報告から、今回申請者は乳癌における APOBEC3 群の臨床学的意義を検索することを目的に、乳癌未治療患者の手術または生検検体を用いて、リンパ球の腫瘍内浸潤 (Tils) と APOBEC3B 及び APOBEC3G の発現局在を検討した。

3. 研究の結果

まず初めに、triple-negative乳癌HE染色検体8症例を用いてTilを評価した。腫瘍内リンパ球を十分に含む高浸潤部と腫瘍リンパ球がほとんど見られない低浸潤部を選別し、APOBEC3B及びAPOBEC3G抗体により免疫染色を行った。前研究の結果から、癌細胞内にはAPOBEC3Bが、腫瘍リンパ球にはAPOBEC3Gがそれぞれ高発現することを予想していたが、各タンパク分子の局在に有意差は見られなかった。これはAPOBEC3ファミリーはタンパク分子構造が類似しているため、免疫染色では別々に認識することは困難であるためと考えられた。そこで、RNAscope®を使用したRNA in situハイブリダイゼーション (ISH) で蛍光多重染色 (Multiplex Assay) を行いより高精度な局在解析を行った。Tilsの部分ではAPOBEC3Gの、癌細胞内にはAPOBEC3BのmRNAシグナルの増幅が確認でき、各mRNA発現の不均一性を視覚的に証明することができた。しかし、腫瘍

内APOBEC3Gの発現量は非常に低値であったため、視覚的な存在の有無を証明することはできたが、定量化し統計学的手法により検討するまでには至らなかった。今後、研究対象症例数をさらに増やし、年齢や生存期間、乳癌サブタイプ (luminalA、luminalB、HER2、triple-negative) など臨床学的所見とAPOBEC3B及びAPOBEC3Gの発現量及び発現局在を比較検討する予定である。

4. 研究者としてのこれからの展望

近年、癌の治療薬は次々に開発され、全体としての治療成績は向上してきている。生体内での薬剤効果をより正確に予測するためには、薬剤と直接作用するターゲット分子活性を評価することが重要である。個々の癌腫に対する薬剤効果や予後を予測するバイオマーカーを同定することで、更なる治療成績の改善へとつながると考えられる。今後は、臨床学的意義により重点を置き、多くの患者様に有益となる研究を目指していく。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、2021年度 女性研究者奨励金を賜りました事、深く御礼申し上げます。乳癌は女性の悪性腫瘍として日本では最も患者数が多く、また世界では女性の悪性腫瘍による死亡原因の第一位ではありますが、近年のめまぐるしい治療薬の開発により、乳癌の治療成績は飛躍的に向上しております。今後、更なる治療の発展に貢献できることを目指し、乳癌に関する研究を重ね努力して参ります。