

2021年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	プロスタグランジンE合成酵素の乳がんにおける役割の解明 —mPGES-1は乳がん治療の標的となりうるか—
キーワード	① 乳がん、②プロスタグランジン E ₂ 、③mPGES-1

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	ササキ ユカ 佐々木 由香
配付時の所属先・職位等 (令和3年4月1日現在)	昭和大学薬学部 社会健康薬学講座 衛生薬学部門 助教
現在の所属先・職位等 (令和4年7月1日現在)	昭和大学薬学部 社会健康薬学講座 衛生薬学部門 講師
プロフィール	2012年に昭和大学薬学部博士後期課程修了後、昭和大学薬学部衛生薬学部門のポスドクに、2014年に同研究室助教に着任した。一貫してプロスタグランジン合成酵素と発がんについて研究を進めている。2019年にはCedars-Sinai Medical Center (Los Angeles, USA)に留学し、トランスレーショナル研究を得意とするDr. Rosser研究室にて膀胱がん研究に携わった。2020年に帰国後は留学中に学んだ臨床的視点を活かし、現在のがん研究を進めている。

1. 研究の概要

乳がんは女性のがんの中で最も罹患率の高いがんであり、より効果的な治療法を開発することは非常に重要である。鎮痛・抗炎症薬としてよく用いられる非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) によって産生が抑制されるプロスタグランジン (PG) E₂は大腸がんなど様々ながんの発症・進展を促進することが報告されている。申請者は PGE₂ 合成酵素である mPGES-1 に着目し、乳がんの治療標的となりうるか、解析を行った。

野生型マウスおよび mPGES-1 欠損マウスに 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) を用いて乳がんを誘導したところ、両マウスで発がん率に差は認められなかった。

ヒト乳がん細胞株の PGE₂ 産生および mPGES-1 の発現を調べたところ、ホルモン受容体陰性、HER-2 陰性のトリプルネガティブと呼ばれるタイプの乳がん細胞である MDA-MB-231 では炎症性刺激によって mPGES-1 の発現上昇、PGE₂ 産生の増加が認められた。一方、ホルモン受容体陽性、HER-2 陰性の最も頻度の高い乳がん細胞である MCF-7 では mPGES-1 発現の上昇や PGE₂ 産生の増加は認められなかった。

今回用いた乳がんモデルでは mPGES-1 の発がんへの影響は認められなかったが、トリプルネガティブ乳がんでは他のタイプの乳がんよりも PGE₂ 産生が盛んであることが考えられ、今後、mPGES-1 のがん細胞増殖や悪性化への役割を明らかにすることで治療に役立てることができるかもしれない。

2. 研究の動機、目的

乳がんは肺がんと並んで世界中で最も罹患率の高いがんであり、特に女性のがんの中では約 25% を占めている。日本でも女性のがんの 21% を占めており、一生のうちに女性が乳がん

を発症する確率は 9 人に一人となっている（国立がん研究センター 最新がん統計、https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html）ことから病態を解明し、より効果のある治療法を見出すことは急務である。

一方、鎮痛・抗炎症薬としてよく用いられる、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は大腸がんの発がんを抑制することが疫学的に報告されている。さらに近年では、多くのがん組織において生理活性脂質であるプロスタグランジン（PG）E₂ 産生が亢進しており、NSAIDs が PGE₂ 産生を抑制することで、がんの発症・進展を抑制することが *in vivo*, *in vitro* における解析によって報告されている。しかし、NSAIDs のがん治療への応用は長期服用による副作用の問題があることから難しい。そこで申請者はがんなどの病態下で誘導されて PGE₂ 産生を担う、膜結合型 PGE 合成酵素（mPGES）-1 に着目し、アゾキシメタンによる大腸化学発がんモデルを用いて、mPGES-1 の欠損が大腸発がんを抑制することを見出した。既存の NSAIDs の標的である COX-1 あるいは COX-2 欠損マウスは生殖能の異常を含む様々な表現型が認められることに対し、mPGES-1 欠損マウスは通常飼育下では野生型マウスと比較して顕著な異常を認めず、mPGES-1 を阻害しても副作用は少ないことが期待される。さらに、mPGES-1 欠損マウスではプロスタサイクリン（PGI₂）産生が増加していた。そこで、増加した PGI₂ の影響を調べるために、PGIS 欠損マウスを用いて大腸発がんについて解析を行った。PGIS 欠損マウスでは PGI₂ は検出されず、mPGES-1 欠損マウスとは反対に大腸における発がんが促進された。このことより、mPGES-1 の欠損は PGE₂ 産生を抑制するだけでなく、PGI₂ 産生を促進することによっても発がんを抑制している可能性が示唆された。PGI₂ のがんへの関与についてはこれまでほとんどわかっていなかったが、近年、ヒトにおいて PGIS の遺伝子多型が乳がんの発症に関与することが報告された。そこで、PGIS の産生する PGI₂ が乳がんにおいても発がんを抑制する可能性が考えられた。

3. 研究の結果

DMBA を週一回、6 週連続経口投与し、マウスに乳がんを誘導した。DMBA 投与開始から 20 週後に発がんを評価したところ、mPGES-1 欠損マウスでは野生型マウスと同程度の発がん率であった。一方、PGIS 欠損マウスでは発がんが抑制される傾向が認められた。

また、ヒト乳がん細胞株を用いて、mPGES-1 の発現および PGE₂ 産生について検討した。使用した乳がん細胞は代表的な乳がん細胞である MCF-7（ホルモン受容体陽性、HER-2 陰性）、MDA-MB-453（ホルモン受容体陰性、HER-2 陽性）、MDA-MB-231（ホルモン受容体陰性、HER-2 陰性）を用いた。これらのがん細胞にリポポリサッカライド(LPS)または 12-*o*-テトラデカノイルホルボール 13-アセテート(TPA)を添加し、24 時間後に培養液中 PGE₂、6-ketoPGF_{1α} 産生および mPGES-1 の mRNA 発現を測定した。その結果、MDA-MB-231 では刺激によって PGE₂ 産生が増加し、mPGES-1 発現も上昇したが、MCF-7、MDA-MB-453 では変化しなかった。これらのことより、トリプルネガティブ乳がんである MDA-MB-231 では特に mPGES-1 が重要である可能性が考えられた。トリプルネガティブ乳がんは治療法が少なく、予後が悪いことが多いが、mPGES-1 を標的とした治療が可能ならば治療の選択肢が増えることも期待される。

4. 研究者としてのこれからの展望

申請者はこれまでにプロスタグランジン合成酵素と発がんの関連に注目して研究を行ってきた。本研究で用いたマウス乳がんモデルでは mPGES-1 はあまり発がんに関与していなかったが、PGIS は関与している可能性が示唆された。しかし、どのようなメカニズムで PGIS が発がんに関わっているのかはわかっていない。今後は PGIS の欠損が発がんを抑制するメカニズムを詳細に解析する必要がある。

また、乳がんのタイプによって PGE₂ 産生に違いがあることから、タイプごとの PGE₂ 産生と発がんや増殖の違いについても着目し、治療に応用できるのか検討していく必要がある。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は本研究の支援をしていただき、誠にありがとうございます。本奨励金により、乳がんの標的としての mPGES-1 の可能性についての研究を始めることができました。本研究が乳がん治療の進歩に少しでも貢献できるよう今回の結果をもとに、研究をさらに発展させていきたいと考えております。