

乳がんの細胞増殖と治療薬効果のカギとなるタンパク質を発見

慶應義塾大学先端生命科学研究所（山形県鶴岡市）は、乳がんの増殖や乳がん治療薬の効果の鍵となるタンパク質を発見しました。

ヒトの体内でがん細胞は、栄養、酸性度（pH）、酸素濃度など様々な厳しい環境の中でも異常に増殖することが知られています。特に、栄養が限られた（栄養ストレス）環境でがん細胞は、周囲の環境から効率よく栄養を取り込むよう適応する必要があります。研究グループは乳がん細胞が栄養ストレス環境に適応し増殖するためには、LLGL2 と SLC7A5 の2つのタンパク質の働きによるアミノ酸「ロイシン」の細胞内取り込みが鍵となることを見出しました。さらに、LLGL2 と SLC7A5 の2つのタンパク質は乳がん治療の薬が効かなくなることに関連することも発見しました。

本研究成果は世界で初めて乳がん細胞におけるロイシンの細胞内取り込みの仕組みを詳細に明らかにすることによって、たったひとつのアミノ酸が乳がん細胞の増殖の鍵となること、さらに、アミノ酸の細胞内取り込みに関わるタンパク質が、がん治療薬への効果に影響することを明らかにした画期的な発見になります。

本研究により、ER 陽性乳がん細胞は増殖するためにロイシンを必要とし、ロイシンは LLGL2 と SLC7A5 の2つのタンパク質が働くことにより ER 陽性乳がん細胞に取り込まれていることが明らかになりました。さらに、LLGL2 および SLC7A5 ががん細胞内に多く存在するとホルモン療法（タモキシフェン）が効かなくなる原因の一つとなることが示されました。しかしながら、LLGL2 と SLC7A5 によって取り込まれる細胞内のロイシンがどのように働き細胞増殖を引き起こすのか、まだ不明な点が残っているのが現状です。今後は ER 陽性乳がん細胞内のロイシンの働きを明らかにすることによって、新たな治療薬や治療法の開発が発展することが期待されます。

本研究はハーバード大学医学大学院（アメリカ・ボストン）との共同研究にて行われ、2019年4月18日に英国科学誌『Nature』のオンライン速報版に掲載されました。（<https://www.nature.com/articles/s41586-019-1126-2>）（日文发布全文 <https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2019/4/18/190418-1.pdf> ）

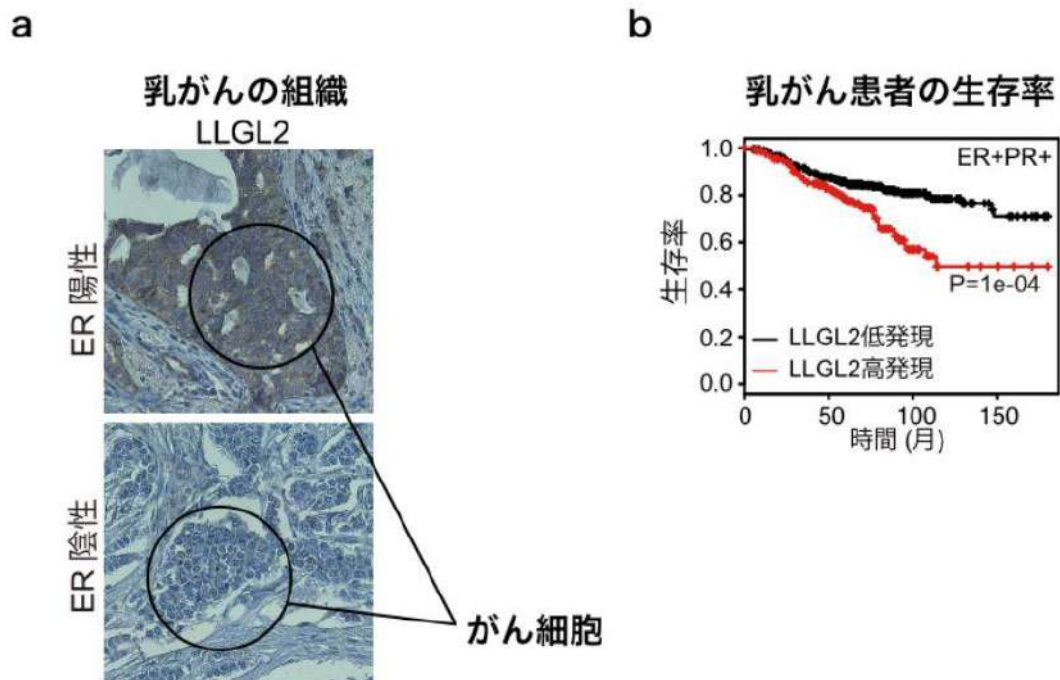


図1 乳がん患者における LLGL2 の発現と生存率

(a) 乳がん患者組織における LLGL2 の高発現。○で囲った部分が乳がん細胞を示し、茶色が LLGL2 タンパク質の染色。

(b) ER/PR 陽性乳がん患者における LLGL2 の発現量とその生存率。LLGL2 の発現が高いと生存率が悪くなる。

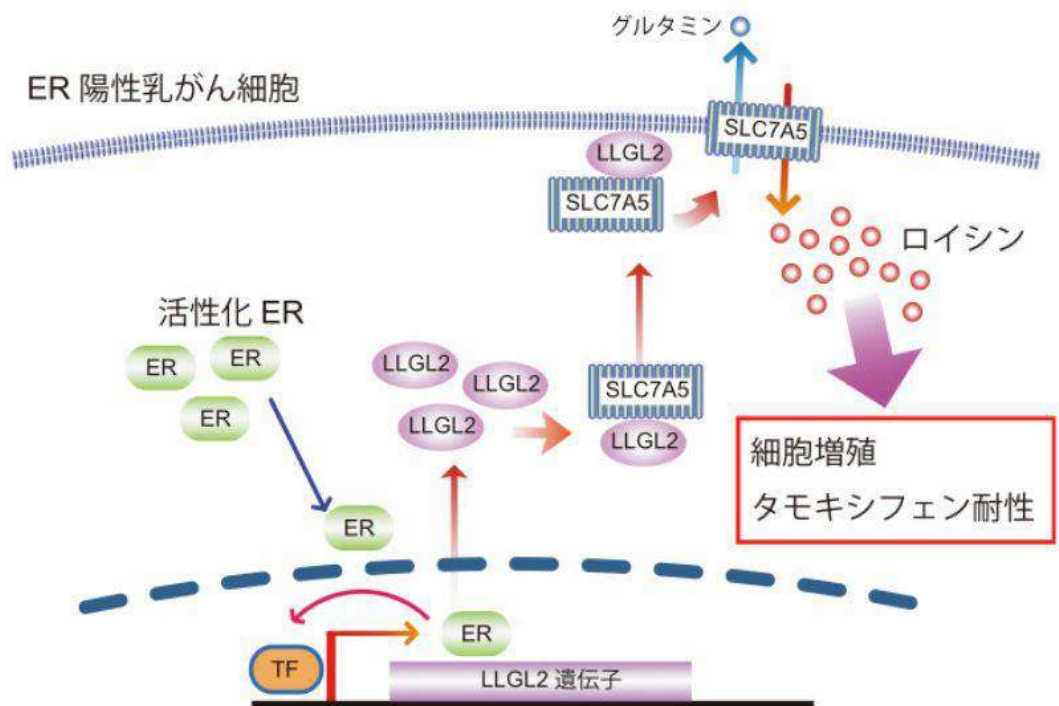


図2 本研究で解明した LLGL2-SLC7A5 によるロイシン取り込みの概略図
ER 陽性乳がん細胞では活性化した ER が LLGL2 を発現させ、高発現した LLGL2 は SLC7A5 と結合する。LLGL2-SLC7A5 複合体は細胞膜へ移動し、細胞表面の SLC7A5 を増加させる。細胞表面に増加した SLC7A5 は細胞内へロイシンを多く取り込む結果、細胞増殖やタモキシフェン耐性獲得が誘導されると考えられる。