



2019年4月18日

報道関係各位

慶應義塾大学先端生命科学研究所

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、 英学術誌「Nature」に掲載される

慶應義塾大学先端生命科学研究所（山形県鶴岡市、富田勝所長）の齊藤康弘特任講師、曾我朋義教授らのグループは、乳がんの増殖や乳がん治療薬の効果のカギ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カギとなること、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（日本時間）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>)

【研究のポイント】

乳がん細胞においてロイシンが細胞増殖のカギとなることを発見

- 70%以上の乳がん（ホルモン受容体陽性乳がん）では栄養ストレス下でロイシンが細胞増殖のカギとなることを発見。

アミノ酸のロイシンが乳がん細胞内に取り込まれる仕組みを解明

- ホルモン受容体陽性乳がん細胞がロイシンを細胞内へ取り込むにはLLGL2とSLC7A5、2つのタンパク質の働きが鍵となることを発見。

LLGL2とSLC7A5は乳がん治療薬の効果に影響することを解明

- ホルモン受容体陽性乳がん患者に処置されるホルモン療法（タモキシフェン）の効果にLLGL2とSLC7A5が関与していることを発見。

【研究の背景】

日本において乳がんは罹患者数ならびに死亡数の非常に高いがんです。乳がんはエストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PR)、そして、HER2 といった遺伝子の発現パターンによって、1) ER/PR 陽性の乳がん、2) HER2 陽性の乳がん、3) ER/PR/HER2 のどれも陰性を示す乳がんの3つに大きく分類されます。

ホルモン受容体陽性 (ER/PR 陽性) の乳がんは全体の 70%以上を占めており、治療の過程においてエストロジェンの働きを抑えるホルモン療法が行われます。中でもエストロゲン受容体を標的とした薬剤、タモキシフェンは非常に有効ですが、一部の患者ではタモキシフェンが効かなくなることが問題となっています。したがって、乳がん細胞の増殖の仕組みだけではなく、乳がん細胞でタモキシフェンが効かなくなる仕組みを明らかにすることが強く望まれています。

【研究内容の詳細】

研究グループは ER 陽性乳がん細胞において異常に多い LLGL2 というタンパク質に着目し研究を行いました (図 1a)。ER/PR 陽性の乳がん患者では LLGL2 の高発現が患者の生存率を下げる (図 1b)、そして、LLGL2 は栄養ストレス下にある ER 陽性乳がん細胞の増殖を促進することがわかりました (図 2)。がん細胞は生体内において栄養ストレス状態においても増殖することから、LLGL2 は栄養ストレス下での乳がん細胞増殖の鍵となると考えられました。

メタボローム解析^{注1}により、LLGL2 は細胞内のアミノ酸量を制御していることがわかりました。中でも LLGL2 はアミノ酸であるロイシンの細胞内への取り込みを制御し、細胞増殖を亢進することが明らかになりました (図 3)。

LLGL2 は足場タンパク質^{注2}として細胞内で働くことが知られています。そこで、研究グループは原因となる分子の探索を行い、アミノ酸トランスポーター^{注3}「SLC7A5」が LLGL2 と結合することを見つけました (図 4a)。アミノ酸トランスポーターである SLC7A5 は細胞外のロイシンを細胞内へ取り込む働きがあります。LLGL2 は SLC7A5 と結合し、細胞表面 (細胞膜) の SLC7A5 を増加させることがわかりました (図 4b)。

一方、ER 陽性乳がん細胞では活性化した ER によって標的遺伝子の転写が亢進される結果、異常な細胞増殖が誘導されます^{注4}。研究グループは、LLGL2 が ER によって制御される遺伝子であることを見つけ (図 5a)、さらに LLGL2 は ER 活性化による細胞増殖に必要なタンパク質であることがわかりました (図 5b, c)。

最後に、LLGL2 と SLC7A5 が乳がん細胞で機能することはタモキシフェンが効かなくなる原因の一つであることを見出しました (図 6)。

以上のことから、ER 陽性乳がん細胞では活性化した ER が LLGL2 を増加させ、増加した LLGL2 は SLC7A5 と結合し、SLC7A5 を細胞表面へ運び、細胞内のロイシンが増加します。細胞内で増加したロイシンは細胞増殖を亢進すること、さらに、タモキシフェンが効かなくなる原因となることが示唆されました (図 7)。

【今後の展開】

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。

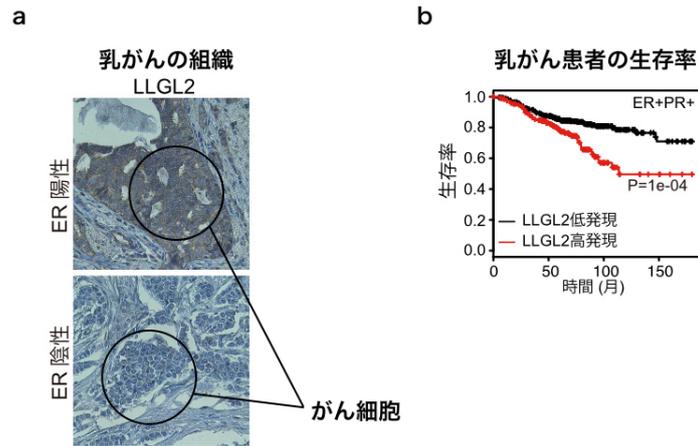


図1 乳がん患者における LLGL2 の発現と生存率

- (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。

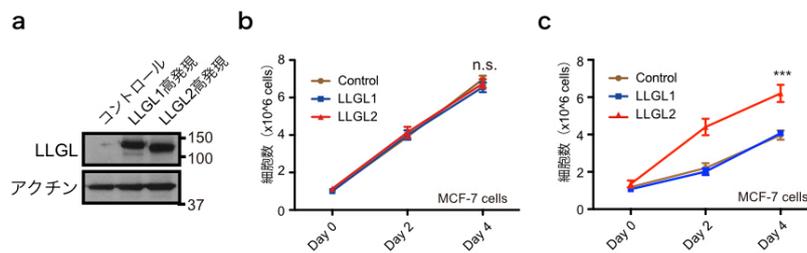


図2 LLGL2 は栄養ストレス条件下で細胞増殖を亢進する

- (a) ER 陽性乳がん細胞に LLGL1 もしくは LLGL2 を高発現させた。
 (b) 栄養が豊富な培地 (10%血清入り培地) における LLGL1 もしくは LLGL2 高発現細胞の増殖。
 (c) 栄養ストレス下での LLGL1 もしくは LLGL2 高発現細胞の増殖。

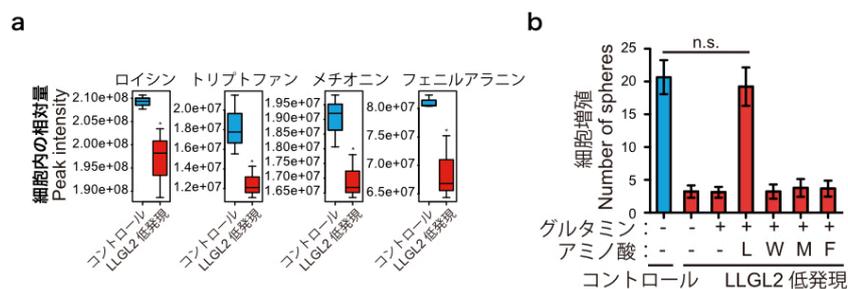


図3 LLGL2 はロイシン取り込みを介して細胞増殖を亢進する

- (a) メタボローム解析による細胞内アミノ酸量の比較。LLGL2 低発現細胞では 4 つの必須アミノ酸の低下が認められた。
 (b) 栄養ストレス下でのアミノ酸添加実験。栄養ストレス下の LLGL2 低発現細胞にロイシン (L)、トリプトファン (W)、メチオニン (M)、フェニルアラニン (F) をそれぞれグルタミンと共に培養培地に過剰に添加し、細胞増殖を調べた。LLGL2 低発現細胞ではロイシンの過剰添加のみが細胞増殖をコントロールと同程度まで回復できることから、LLGL2 低発現細胞ではロイシンを必要とし細胞増殖を亢進することがわかる。

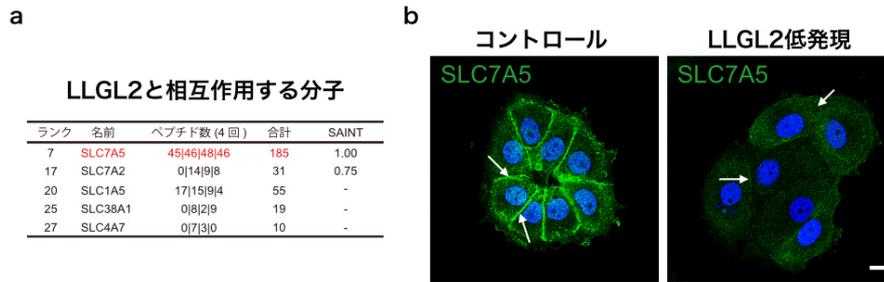


図4 LLGL2はSLC7A5と結合し、SLC7A5の細胞膜局在を制御

- (a) 網羅的解析により同定された新規 LLGL2 結合分子の一部。
- (b) ER 陽性乳がん細胞における SLC7A5 の細胞内局在。コントロール細胞 (写真左) では SLC7A5 (緑) は細胞表面 (細胞膜) に局在 (矢印) しているが、LLGL2 低発現細胞 (写真右) では細胞表面に局在する SLC7A5 が減少している (矢印)。青は核の染色を表している。

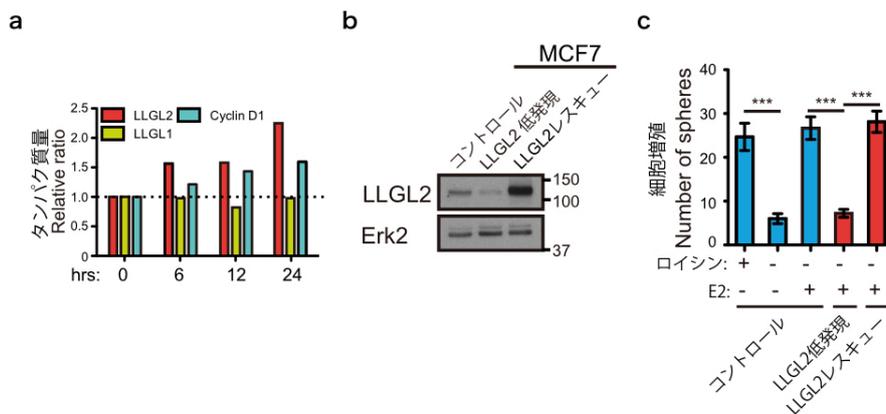


図5 LLGL2はERの標的遺伝子である

- (a) ER 活性化による LLGL2 タンパク質の誘導。
- (b) ER 陽性乳がん細胞 (MCF-7) における LLGL2 の発現抑制。
- (c) 低ロイシン濃度におけるエストロゲン (E2) 刺激による細胞増殖。低ロイシン培養ではがん細胞は細胞増殖を低下し、低下した細胞増殖は ER の活性化により回復し、ER 活性化による増殖能の回復には LLGL2 が必要であることがわかる。

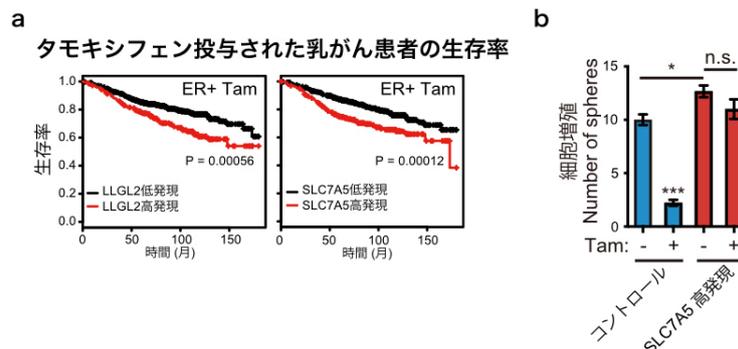


図6 LLGL2 および SLC7A5 はタモキシフェン耐性に重要である

- (a) タモキシフェン投与された乳がん患者における LLGL2 もしくは SLC7A5 の発現量と生存率。LLGL2 もしくは SLC7A5 の発現が高いと生存率が悪くなる。
- (b) SLC7A5 高発現細胞におけるタモキシフェンの効果。SLC7A5 の発現が高いとタモキシフェンが効かなくなる。

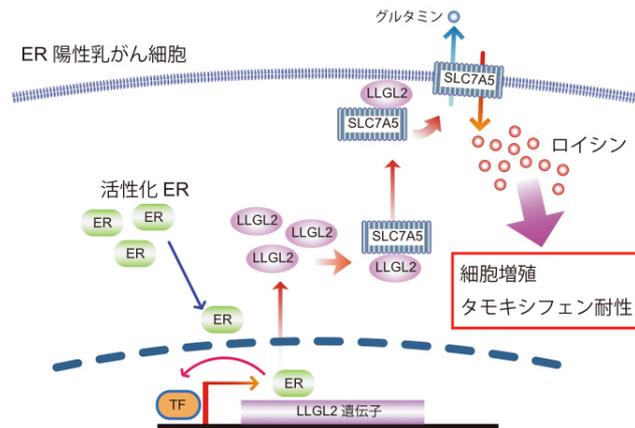


図7 本研究で解明した LLGL2-SLC7A5 によるロイシン取り込みの概略図

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。

【特記事項】

本研究の一部は以下の研究助成によって行われました。

- ① Human Frontier Science Program (Long-term Fellowship Program) (No. LT000091/2014)
- ② 山形県および鶴岡市の支援

【掲載情報】

英文タイトル : LLGL2 Rescues Nutrient Stress By Promoting Leu Uptake in ER+ Breast Cancer

著者 : Yasuhiro Saito, Lewyn Li, Etienne Coyaud, Augustin Luna, Chris Sander, Brian Raught, John M. Asara, Myles Brown, Senthil K. Muthuswamy

掲載誌 : Nature

掲載日 : 2019年4月18日 (日本時間)、オンラインで掲載

DOI: 10.1038/s41586-019-1126-2.

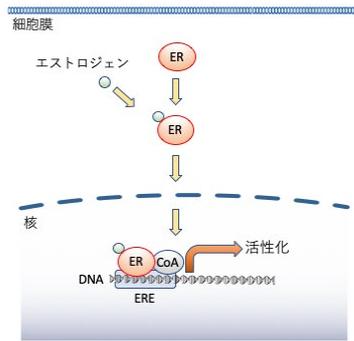
【用語の解説】

注1) メタボローム解析 : 代謝物と呼ばれる小さな分子を一斉に測定する技術。

注2) 足場タンパク質 : タンパク質同士がくっつく土台となるタンパク質。

注3) アミノ酸トランスポーター (輸送体) : アミノ酸を細胞内 (外) へ輸送する働きを持つタンパク質。

注4) ER 活性化による標的遺伝子の発現 : ホルモン受容体 ER はエストロゲン (E2) の刺激により活性化され、活性化した ER は細胞の核内へ移行します。核内に移行した ER は数多くの遺伝子 (ER 標的遺伝子) を発現させます。



(ER 活性化の模式図)

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学先端生命科学研究所 渉外担当

TEL 0235-29-0802 FAX 0235-29-0809 Email pr2@iab.keio.ac.jp

<http://www.iab.keio.ac.jp/>

※4月23日は大学祝日による事務室閉室のため、電話がつながりません。

お手数ですが、この日にお問合せをいただく場合、上記メールアドレスまでご連絡ください。