
演題名 抗エストロゲン療法耐性 ER 陽性乳がんに対する新規創薬標的 ANT2 の発見

演者氏名 井口英理佳

所属先 京都府立医科大学 内分泌・乳腺外科学

井口英理佳¹⁾, 渡邊 元樹²⁾, 小林 海渡³⁾, 朴 将源⁴⁾, 加藤 千翔¹⁾, 森田 翠¹⁾,
阪口 晃一¹⁾, 武藤 倫弘²⁾, 亀田 倫史³⁾, 直居 靖人¹⁾

- 1) 京都府立医科大学 内分泌・乳腺外科 2) 京都府立医科大学 分子標的予防医学
3) 産業技術総合研究所 人工知能研究センター
4) 関西医科大学附属病院 臨床腫瘍科 (がんセンター)

【背景】 Estrogen receptor (ER)陽性乳がんに対する標準治療として、抗エストロゲン療法が確立されているが、一部の患者では一次耐性を示し、さらには初期奏効例でも獲得耐性が生じることが多く、ER 陽性乳がんにおける抗エストロゲン療法耐性の克服は、臨床上の重要課題である。本研究において、我々はケモプロテオミクスと計算構造生物学を融合した独自戦略により、抗エストロゲン療法耐性の分子機序を解明するとともに、リポジショニング薬を用いた新規の治療戦略を提案する。

【方法】 ER 陽性ヒト乳がん細胞株を用いて細胞増殖抑制を指標とした天然化合物スクリーニングを行った。得られた化合物をナノ磁性ビーズに固定化し、ケモプロテオミクスの手法により、その標的タンパク質を同定した。siRNA を用いて、同定された標的タンパク質の機能解析を行い、また公共データベースを用いて、その標的タンパク質の臨床的意義について検証した。さらに抗エストロゲン療法耐性乳がん細胞株を対象に RNA-seq を行い、耐性獲得に寄与する遺伝子群を同定した。最後に FDA 承認薬を対象に、分子動力学シミュレーションを用いた *in silico* スクリーニングを行い、リポジショニング薬として実装可能な、標的タンパク質に対する結合物質を探索した。

【結果】 ER 陽性ヒト乳がん細胞株に対し、細胞増殖及び ERα の発現を抑制する化合物として、シソ含有成分である perillyl alcohol (POH) を同定した。ケモプロテオミクス及び分子動力学シミュレーションにより、POH がミトコンドリア内膜タンパク質 adenine nucleotide translocase 2 (ANT2) の ATP 輸送経路に当たる central pore に直接結合することを明らかにした。また siRNA による ANT2 の発現枯渇は ERα の発現を抑制した。公共データベース解析では、ANT2 の高発現は ER 陽性乳がんにおける予後不良及び臨床的悪性度と相関した。さらに、POH は代表的な抗エストロゲン薬である tamoxifen 及び fulvestrant に対する耐性株の増殖も抑制し、また RNA-seq 解析において、fulvestrant の耐性化に脂肪酸伸長関連遺伝子群が関与することを見出した。実際、ANT2 の発現枯渇や POH 処理により、細胞内の脂肪滴の蓄積が亢進し、脂肪酸伸長経路が阻害されていることが示唆された。約 4,500 種の FDA 承認薬を対象に、分子動力学シミュレーションを行い、ANT2 の central pore に結合する化合物を探索したところ、venetoclax 及び nystatin を同定した。両薬剤は ER 陽性乳がん細胞において、ERα の発現を低下させるとともに、fulvestrant 耐性細胞においては脂肪滴の蓄積を促進し、細胞増殖を著明に抑制した。

【結論】 ケモプロテオミクスと計算構造生物学を融合することで、抗エストロゲン療法耐性に関わる分子として ANT2 を同定するとともに、ANT2 を阻害し、抗エストロゲン療法耐性を克服しうる化合物として、venetoclax 及び nystatin を見出した。以上より、ANT2 を標的とした治療は、ER 陽性乳がんの耐性克服における新たな治療戦略となり得ることが期待される。