



展 TENBO 望

乳房におけるプロゲステロンと放射線の相互作用 — 乳癌理解のための新しいモデル —



ヴァレス ギヨーム

Vares Guillaume



中島 徹夫

Nakajima Tetsuo

(放射線医学総合研究所)

1 乳癌リスク因子

世界的に乳癌は女性が発症するがんの16%を、更にがん死亡の13.7%を占める。従来は日本では乳癌の発生率は米国より低いとされてきたが、今後有意に増加していくことが予想されている。胸部に中線量若しくは高線量の放射線を被ばくした(例えばホジキンリンパ腫のようなほかのがんの治療の場合など)女性において、乳癌の相対リスクは2.1~4の間の値をとる。45歳までに小児がんの治療で胸部に放射線を被ばくした女性の最大20%に乳癌が発症している。エストロゲンやプロゲステロンのようなステロイド性ホルモンは増殖、分化、あるいはアポトーシスの制御を通して乳腺の発達や恒常性維持に重要な役割を果たしている。最近30年の研究からステロイドホルモンへの累積暴露も(例えば閉経後女性へのホルモン代替療法の場合)乳癌のリスク因子であることを示し

ている。ステロイドホルモンと放射線の相互作用は多くの研究で議論されてきた。例えば筆者らはプロゲステロンが乳腺培養細胞における放射線誘導性アポトーシスを抑制し、染色体損傷を持つ増殖細胞を増加させることを示した¹⁾。しかしながら、放射線被ばくした乳房部におけるホルモン作用機序はほとんど未知であり、新しい知見はこれまでの考え方を変えつつある。

2 がん幹細胞

最近、腫瘍維持、再発に関わると考えられる悪性腫瘍細胞中のある細胞集団に注目が集まっている。これらはがん幹細胞(CSC: cancer stem cell)と呼ばれ、自己複製と腫瘍を形成する系譜の異なるがん細胞を形成する能力を持つ。CSC集団は幾つかの細胞表面マーカー(CD44+CD24-)、あるいはアルデヒド脱水酵素(ALDH)の発現等により区別される。

CSCは放射線抵抗性と考えられ、ほかの細胞とは異なった分子的性質を持っている。

3 乳房部におけるステロイドホルモンと幹細胞

エストロゲンもプロゲステロンも幹細胞や前駆細胞に対して増殖活性を持つ。プロゲステロンは潜在的に幹細胞制御を含む遺伝子を制御することも示されてきた。エストロゲンは成長因子シグナリングを介してCSC集団の増殖を刺激することも示されている。放射線及びステロイドホルモンはともに上皮-間葉転換（EMT：epithelial to mesenchymal transition，上皮の性質を失って間葉の性質を得る変遷のことで、がん進行や転移の間で生じるとみられる過程）の開始あるいはCSC集団の増加に作用すると考えられている。しかしながら、今日まで放射線により惹起されるEMTにおけるステロイドホルモンの関与については知られていなかった。最近、ホルモン作用態様の分子的理解に新しい発展がもたらされた。正常ヒト乳腺細胞で、核エストロゲン受容体及び核プロゲステロン受容体は（それぞれER，PRとする）は管腔上皮細胞の15～30%にしか発現されておらず、ほかの細胞（基底上皮細胞等）では発現はない。受容体を発現している細胞が近くの受容体を持たない細胞の増殖、活性に作用するパラクライン因子を放出していると考えられる²⁾。最近、PRを持たない培養基底様上皮細胞が（MCF10A）プロゲステロンに反応することが示された。さらに、CSCがMCF10A細胞の形質転換の際に生成されることも明らかになった。

4 放射線とプロゲステロンはがん幹細胞の生成を誘導する

放射線感受性修飾と放射線誘導性乳癌リスクにCSCが関与しているかどうかを調べるために筆者らは正常乳腺細胞と乳癌細胞を含む種々

の培養細胞におけるCSCの割合を評価した。その結果、放射線（X線）とステロイドホルモン（プロゲステロン，エストロゲン）の両方への暴露はCSCの割合を増大させることを明らかにした³⁾。これらCSCは*in vitro*で腫瘍塊形成能が高く、放射線抵抗性が増加した。被ばくしたMCF10A細胞は、核型PRを持たないにも関わらず驚くべきことにプロゲステロンに反応してCSCを生成することができた。マイクロRNAは複数の標的遺伝子の発現を抑制する能力があり、がん発生を含む多くの細胞プロセスのマスター制御因子としての認識が高まっている小型RNA分子である。MCF10A細胞ではプロゲステロンにより、がん関連過程や幹細胞性質と一致するマイクロRNAの制御（miR-29の発現減少のような）が直接惹起されることを観察した。古典的モデルは乳房の小さな細胞集団だけがホルモン受容体を有して、それらが受容体を有していない近隣の細胞とパラクライン作用（介在物質を通した近くの細胞への作用）によりホルモンの情報メッセージを伝えるというものであるが、このモデルでは細胞内の核型PRを持たない細胞は直接にはプロゲステロンの情報伝達ターゲットにはならない。今回のデータは正常乳腺におけるこれまでのホルモンのパラクライン作用の古典的モデルを補完していく必要があることを示唆する。プロゲステロンは腫瘍発生の要因となる乳腺CSCを生成することによって放射線誘導性がんリスクに影響するのかもしれない。胸部放射線被ばくによる潜在的な乳癌リスクを下げるため、月経周期や個人レベルでのプロゲステロン量の変動を考慮に入れることが有用であるかもしれない。ホルモン代替療法を受けた女性の増加する乳癌リスクにもこれらの知見は利用し得る。

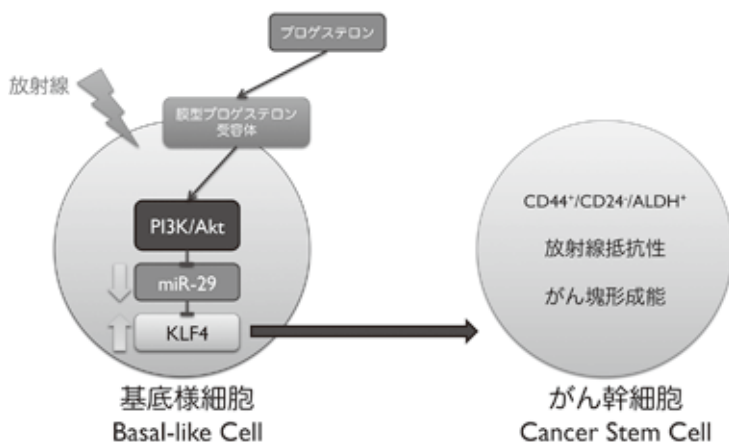


図1 プロゲステロンと放射線の作用によるがん幹細胞誘導機構

5 基底様細胞におけるプロゲステロン作用態様における新しい分子機構 —抗 CSC 戦略に向けて—

CSC が腫瘍発生の表現型を示す特性はがん微小環境に依存し、また非常にダイナミックなものであることが明らかになりつつある。このような微小環境はニッチと呼ばれ、通常の幹細胞のように CSC にはその自己再生能や分化能を制御する CSC ニッチがある。最近の知見から CSC ニッチは低酸素性環境であること、また低酸素下細胞は血管増殖因子 (VEGF) を放出し、VEGF の発現は直接 CSC 特性を促進することも明らかになっており、CSC と分化した細胞は動的平衡状態の中で共存しているように思われる。基底細胞様乳癌細胞である MCF10A を使用した乳癌誘導発生モデルにおいて、CSC と非 CSC の間の分子的切り替えは IL6 や幾つかのシグナル経路 (NF- κ B や PTEN を含む) とともに特異的 microRNA (miRNA) の発現様式 (let-7 や miR-200 ファミリーの発現抑制や

miR-210 の発現増加など) により影響される。筆者らは MCF10A 細胞における基底様 CSC の生成に関わる分子機構を調べた⁴⁾。その結果、放射線とプロゲステロンは最近明らかにされた膜型プロゲステロン受容体 (mPR) を介した PI3/Akt シグナル経路 (増殖やがんに関連する細胞内シグナル経路) を活性化した。PI3/Akt 経路の阻害は放射線とプロゲステロンによる CSC 生成を抑制することを

明らかにした。mPR を介した PI3/Akt の刺激は FOXO3 転写活性 (Akt 経路の下流の標的) の不活性化, snail や slug (2 つの EMT 関連転写因子) の発現上昇及び miR-29 発現の減少を誘導し、乳癌 CSC 維持に必要な転写因子である KLF4 の発現増加を引き起こす。miR-29 の減少阻害は CSC 増加を抑制し、miR-29 の減少阻害はそれのみで CSC 生成を抑制するのに十分であった。この研究は基底細胞におけるプロゲステロンと放射線誘導性乳癌リスクの新しい機構理解の基盤を提示する (図 1)。加えて、CSC 生成、維持に関わる新しい経路やマイクロ RNA 制御の解明は新しいがん治療における抗 CSC 戦略あるいは予防戦略において道を開き開くものになるであろう。

参考文献

- 1) Vares, G., et al., *Oncogene*, **23**, 4603-4613 (2004)
- 2) Briskin, C. and O'Malley, B., *Cold Spring Harb Perspect Biol*, **2**, a003178 (2010)
- 3) Vares, G., et al., *PLoS One*, **8**, e77124 (2013)
- 4) Vares, G., et al., *Cancer Lett*, **362**, 167-173 (2015)