

令和2年度研究助成実績報告書

一般財団法人日本産業科学研究所
宮地尚 理事長 殿

下記の通り一般財団法人日本産業科学研究所研究助成金の研究実績を報告致します。

申請者

氏名：伊藤 匠



所属：順天堂大学大学院医学研究科 免疫病・がん先端治療学講座

研究題目 トリプルネガティブ乳癌に対する新規 IL-26 分子標的療法確立のための基盤研究

研究内容

トリプルネガティブ乳癌は標的治療法が確立されておらず、乳癌のサブタイプ中で最も予後が悪い。トリプルネガティブ乳癌患者の腫瘍組織やヒト細胞株では EGFR の高発現がしばしば見られ、多くの研究で EGFR が治療標的となる可能性が示唆されている(*N Engl J Med* 2008)が、臨床試験での EGFR 分子標的治療の有効性は乏しく、マウスモデルでのみ、その有効性が認められている (*Breast Cancer Res* 2019)。

IL-26 は主に Th17 細胞から産生される炎症性サイトカインであり、近年では癌における役割も注目されてきたが(*J BUON* 2019, *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2019, *Can Res* 2020)、齧歯類などのモデル動物で欠損していることから疾患モデルでの解析が困難なため、その詳細な機能や癌における役割は未解明な点が多い。申請者はヒト IL-26 トランスジェニック (hIL26Tg)マウスの開発に成功し、炎症モデルなどで IL-26 が血管新生を誘導することを明らかにしており、IL-26 が乳癌や肺癌の細胞株において EGFR の下流シグナルを含む様々なシグナルを活性化することを見出している。

そこで、本研究ではトリプルネガティブ乳癌に対する IL-26 の EGFR-TKI 耐性および細胞活性化機構の解明、hIL-26Tg マウスのトリプルネガティブ乳がんモデルおよび抗 IL-26 モノクローナル抗体を用いた治療効果の検討を行うことで、IL-26 のトリプルネガティブ乳癌における役割を明らかにする。これにより IL-26 をターゲットとした新規治療法の確立を目指す。

本研究では IL-26 および EGFR-TKI(Gefitinib および Erlotinib)をヒトトリプルネガティブ乳癌細胞株の HCC70, MDA-MB-468 およびマウス細胞株の E0771 に添加し、DNA マイクロアレイに供して GO 解析とパスウェイ解をおこなった。これにより IL-26 が EGFR-TKI によって誘導される強力な小胞体ストレスを低減させ、細胞の生存をもたらすことが明らかになった。さらに、EGFR-TKI による細胞増殖抑制効果をバイパスするシグナル活性化を調査するために、ヒトトリプルネガティブ乳癌細胞株およびマウス細

胞株に IL-26 および EGFR-TKI を添加し、増殖関連シグナルの活性化をウェスタンブロットによって解析した。これにより、IL-26 が AKT と JNK シグナルをバイパスシグナルとして活性化することで小胞体ストレスを減弱することが明らかとなった。

また、E0771 細胞を移植したマウス担癌モデルでは、hIL-26Tg マウスの腫瘍で Gefitinib への耐性が獲得され、樹立した IL-26 中和抗体を投与することで Gefitinib の有効性が増加した。これにより、in vivo において IL-26 治療抗体と EGFR-TKI を用いたコンビネーション治療の有効性が示された。

助成金使途		
使 途 項 目	金 額	備 考
PC 周辺機器	35,223 円	消耗品
PC 周辺機器	40,112 円	消耗品
PC 周辺機器	14,057 円	消耗品
PC 周辺機器	5,800 円	消耗品
PC 周辺機器	54,458 円	消耗品
PC	99,500 円	ノート PC 機器
オーバーヘッド(間接経費)	15,000 円	
合 計	264,150 円	

研究業績

・学術雑誌等に発表した論文、著書(査読あり)

1. **Itoh T, Hatano R, Horimoto Y, et al. IL-26 mediates epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) resistance through endoplasmic reticulum stress signaling pathway in triple negative breast cancer cells (TNBC). *Cell Death Dis*, 12: 520, (2021).**

・特許出願

1. 発明者: 森本幾夫, 大沼圭, 波多野良, 伊藤匠, 金子有太郎. 発明の名称: 抗癌剤への抵抗性改善剤. 出願日: 2020 年 6 月 8 日(国内出願), 出願番号: 特願 2020-099449, 出願人: ワイズ・エー・シー株式会社, 学校法人順天堂, 国際出願日: 2021 年 6 月 7 日(PCT 出願), 国際出願番号: PCT/JP2021/021576

・プレスリリース、記事

- 「薬剤耐性獲得の機序解明 - 難治性乳癌にゲフィチニブ」記事掲載, 薬事日報, 2021 年 6 月 18 日
- 「トリプルネガティブ乳癌の「ゲフィチニブ」への耐性メカニズムを解明-順天堂大学」記事掲載, 薬事ニュース, 2021 年 6 月 11 日
- 「TNBC に対する EGFR-TKI ゲフィチニブ+抗 IL-26 抗体の治療効果がマウスモデルで明らかに」, 記事掲載, **Medical Tribune**, 2021 年 5 月 25 日
- 伊藤匠, 波多野良, 森本幾夫, 大沼圭, 堀本義也. 「難治性乳癌の抗がん剤への薬剤耐性獲得のメカニズムを解明」, プレスリリース, 順天堂大学, 2021 年 5 月 24 日