

## ヒトの転移性乳がんの進行と LMTK3/FADS2 シグナル伝達との関与

山本晴

東京農工大学獣医薬理学研究室

【目的】 ヒト乳がん（HBC）は世界中の女性のがん関連死の原因となっている。これまでの研究では、HBC の貴重な前臨床トランスレーショナルモデルとしてネコ乳がん（CBC）オルガノイド培養モデルを確立し、LMTK3/FADS2 シグナル伝達が腫瘍の進行と転移に関連していることを明らかにした。本研究では、HBC の発生、浸潤、進行における LMTK3 /FADS2 シグナル伝達の役割を分析し検討を行った。

【方法】 HBC 組織ならびに正常乳腺組織における LMTK3・FADS2 の発現を比較した。そして HBC 細胞株である MCF7・MDAMB231 を用いて、LMTK3 阻害剤である C28 や siRNA を用いた遺伝子ノックダウン実験を行い、LMTK3・FADS2 と BC との関連性について検討した。さらに HBC 患者由来オルガノイドを作製し、C28 の感受性について解析するとともに、オンラインデータベースを利用して、LMTK3/FADS2 発現と HBC 患者の生存期間やステージなどとの関連性について比較した。

【結果と考察】 LMTK3 および FADS2 は、正常の乳腺組織よりも HBC 組織において高い発現を示した。C28 は、MCF7 細胞の生存率を濃度依存的に阻害したが、MDAMB231 細胞の生存率は部分的な阻害となった。MCF7/MDAMB231 細胞における Cyclin D1、Cyclin E1、および p21 の発現は、C28 処置によって変化しており、さらに LMTK3 または FADS2 をノックダウンすると、MCF7/MDAMB231 細胞の増殖および浸潤能が大幅に低下し、MCF7 細胞ではアポトーシスが誘導された。また、HBC オルガノイド株では、C28 が濃度依存的にその生存率を阻害した。また、LMTK3 および FADS2 発現が共に高い HBC 患者では、発現が低い症例よりも生存期間が有意に短くなることが示された。これらの結果により、CBC において腫瘍の悪性挙動との関連性が示唆されてきた LMTK3/FADS2 シグナル伝達について、HBC においても腫瘍の進展との関与が示され、ヒト転移性乳がんの新規治療標的として有用であることが示唆された。ヒト転移性 BC における創薬研究や新規治療薬の開発などへの応用が期待される。