



令和3年11月12日

報道機関 各位

東北大学加齢医学研究所

BRCA1 が関与する PARP 阻害薬の新たな耐性機序を発見

ATF1 の発現量が効果予測のバイオマーカーになる可能性

【発表のポイント】

- 遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の原因遺伝子 *BRCA1* が、転写因子 ATF1 の転写活性化能を促進し、細胞生存能を上昇させることを明らかにしました。
- 機能的な *BRCA1* を保持するがん細胞では、相同組み換え修復能が異常でも ATF1 の高発現が PARP 阻害薬やプラチナ系抗がん薬への耐性を引き起こすことを明らかにしました。
- がん組織での ATF1 の発現量がこれらの薬剤の有効性を予測する新たなバイオマーカーになる可能性が示唆されました。

【概要】

PARP 阻害薬は、近年、乳がんや卵巣がんなどの治療に用いられる分子標的治療薬で、プラチナ系抗がん薬は、以前より多くの種類のがんの治療に用いられてきた抗がん薬です。今回、東北大学加齢医学研究所 腫瘍生物学分野の千葉奈津子（ちば なつこ）教授、吉野優樹（よしの ゆうき）助教、遠藤栞乃（えんどうしの）大学院生らの研究グループは、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の原因遺伝子である *BRCA1* が転写因子 ATF1 の標的遺伝子の転写活性化能を促進することで、相同組み換え修復能が異常でも、PARP 阻害薬やプラチナ系抗がん薬への耐性化を引き起こすことを明らかにしました。機能的な *BRCA1* を保持するがんでは、ATF1 の発現量が PARP 阻害薬やプラチナ系抗がん薬の有効性を予測する新たなバイオマーカーになる可能性が示唆されました。

本研究成果は 2021 年 11 月 12 日 *Cancer Research Communications* 誌に掲載されました。

本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金、公益信託 弘美医学研究助成基金、公益財団法人 黒住医学研究振興財団、公益財団法人 中富健康科学振興財団の支援を受けて行われました。

【詳細な説明】

相同組換え (Homologous recombination : HR)修復は、DNA の二本鎖切断を修復する重要な経路です。遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の原因遺伝子である BRCA1 や BRCA2 は、この修復経路で働く重要な因子です。がん細胞にはこれらの HR 因子の異常により、HR 活性の機能不全 (Homologous recombination deficiency:HRD)を有するタイプがあり、これらのがん細胞に、Poly [ADP-ribose] polymerase (PARP)を阻害する PARP 阻害薬が強い効果を発揮します (図 1)。PARP 阻害薬は、近年、乳がんや卵巣がんなどの治療に用いられるようになった分子標的治療薬で、効果が期待されていますが、薬剤耐性が問題になっています。

また、プラチナ系抗がん薬は以前より多くの種類のがんの治療に用いられてきた抗がん薬で、DNA の二本鎖切断や DNA 鎖間架橋などの DNA 損傷を起こす薬剤です。これらの DNA 損傷の修復にも HR が重要な働きをすることから、HRD を有するタイプのがん細胞には、プラチナ系抗がん薬も効果を発揮します。したがって、がん細胞の HR 活性は、これらの抗がん薬の効果を予測する重要な機能になります (図 1)。

東北大学加齢医学研究所 腫瘍生物学分野の千葉奈津子教授、吉野優樹助教、遠藤葉乃大学院生らの研究グループは、独自に開発した HR 活性の測定法、Assay for Site-specific HR Activity (ASHRA)(Yoshino and Endo et al. *Scientific Reports* 2019)を用いて、BRCA1 の多数のバリエーションの HR 活性を測定し、ASHRA が PARP 阻害薬感受性を高精度に予測できることを明らかにしました。

また、BRCA1 が転写因子 Activating transcription factor 1 (ATF1)の転写活性化能を促進し、細胞生存能を上昇させ、PARP 阻害薬やプラチナ系抗がん薬への耐性化を引き起こすことを発見しました。BRCA2 などの BRCA1 以外の HR 因子の異常により HRD となっているがん細胞や、BRCA1 の HR での機能は欠損しますが ATF1 の転写活性化の促進能を保持する BRCA1 変異 (C61G) を有するがん細胞では、ATF1 が高発現した状態で、BRCA1 による ATF1 の転写活性化により、これらの薬剤に耐性になることも明らかになりました (図 2)。つまり、HRD を有するタイプのがん細胞でも、ATF1 の発現量が高い状態で、BRCA1 が機能すれば、PARP 阻害薬やプラチナ系抗がん薬が効きにくくなるということになります。

これまで、これらの薬剤への耐性化機序として、HR 活性が回復する機構がいくつか報告されてきましたが、ATF1 の発現量は、HR 活性に影響を与えなかったことより、BRCA1 と ATF1 による転写活性化能による耐性化機序は、HR 活性の変化を伴わない、新しい耐性化機序と考えられました。また、機能的な BRCA1 を有していますが、BRCA2 などの BRCA1 以外の HR 因子の異常によって、HRD となっているがんでは、ATF1 の発現量がこれらの薬剤の有効性を

予測する新たなバイオマーカーになる可能性が示唆されました。

今後、BRCA1 と ATF1 による薬剤耐性化の詳細な分子機構やその臨床的意義をさらに解析することで、ATF1 のバイオマーカーとしての実用化や新たな治療法の開発などに繋がることが期待されます。

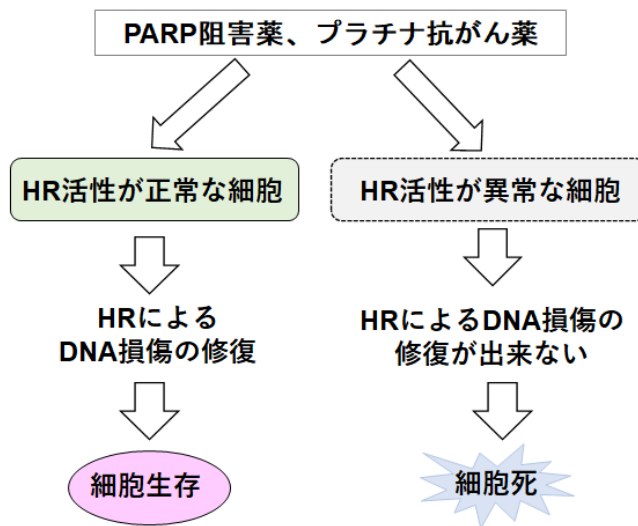


図1. HR活性とPARP阻害薬、プラチナ抗がん薬の効果

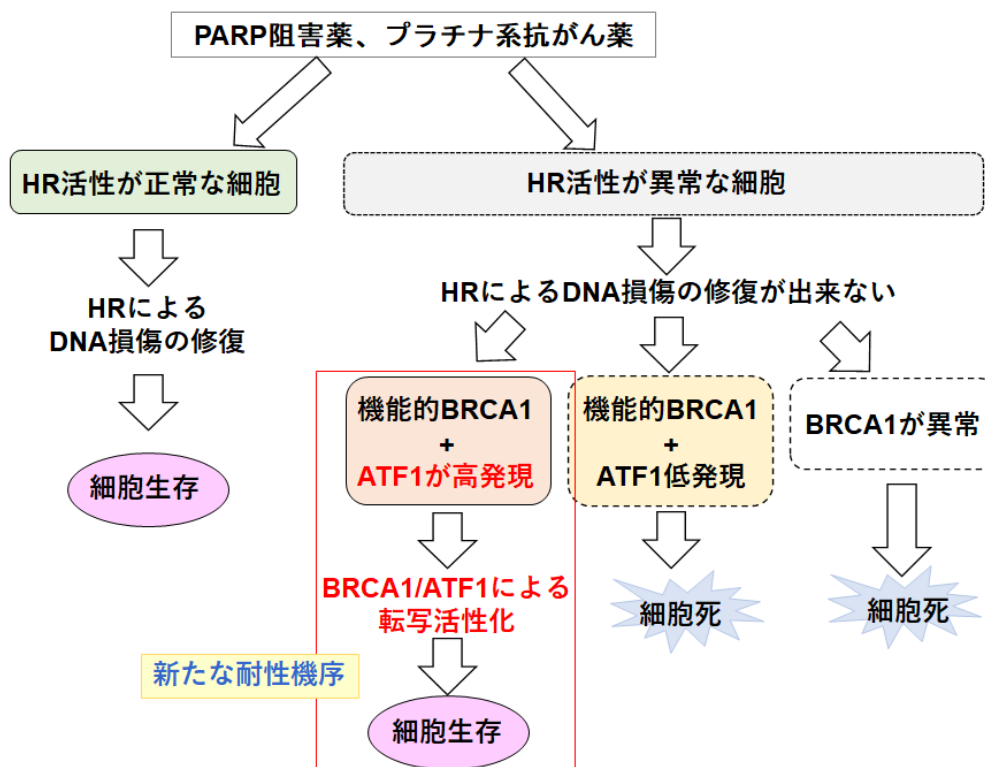


図2. BRCA1とATF1による転写活性化を介した耐性機序

【用語説明】

- ・ 相同組換え修復 (HR) : DNA 損傷修復機構の一つ。DNA 二本鎖切断や DNA 鎖間架橋などの DNA 損傷を修復する。もう一つの DNA 二本鎖切断修復経路である非相同末端再結合よりも正確に修復でき、修復後に変異を残しにくい重要な修復経路である。
- ・ PARP 阻害薬 : 主に DNA 一本鎖切断の修復に機能する PARP の機能を阻害する薬剤。PARP 阻害薬によって PARP の機能が阻害されると、DNA 二本鎖切断が生じる。そのため PARP 阻害薬は、DNA 二本鎖切断の修復機構である HR に異常があるがん細胞に細胞死をもたらす。これは合成致死と呼ばれる。
- ・ プラチナ系抗がん薬 : DNA 分子と反応し、DNA 鎖間架橋などを生じる薬剤であり、多くのがんの薬物療法に使用されている重要な抗がん薬の一つである。プラチナ系抗がん薬によって生じる DNA 損傷の修復において、HR は重要な働きをするため、HR 活性に異常があるがん細胞に高い効果を発揮する。

【発表論文】

掲載誌 : Cancer Research Communications

DOI: <https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-21-0064>

題目 : BRCA1/ATF1-mediated transactivation is involved in resistance to PARP inhibitors and cisplatin

著者 : Shino Endo, Yuki Yoshino, Gou Watanabe, Matsuyuki Shirota, Natsuko Chiba.

【問い合わせ先】

東北大学加齢医学研究所 腫瘍生物学分野

教授 千葉 奈津子 (ちば なつこ)

電話 022-717-8477

E-mail: natsuko.chiba.c7@tohoku.ac.jp