

# 22J-pm03S

PKC  $\lambda$  と GLO 1 過剰発現乳癌患者は予後不良を示し、両分子の阻害剤の併用は乳癌細胞の生存・tumor sphere 形成を抑制した

○本村 瞳<sup>12</sup>, 多森 翔馬<sup>12</sup>, 野崎 優香<sup>12</sup>, 尾崎 綾菜<sup>1</sup>, 和氣 由布子<sup>1</sup>, 高澤 涼子<sup>1</sup>, 田沼 靖一<sup>1</sup>, 花輪 剛久<sup>12</sup>, 真野 泰成<sup>12</sup>, 長嶋 洋治<sup>3</sup>, 宮城 洋平<sup>4</sup>, 今井 美沙<sup>5,6</sup>, 山本 絃司<sup>2,7</sup>, 佐藤 圭子<sup>2,8</sup>, 秋本 和憲<sup>12</sup> (<sup>1</sup>東京理大薬, <sup>2</sup>東京理大 TR セ, <sup>3</sup>東京女医大, <sup>4</sup>神奈川県がんセ, <sup>5</sup>順天堂大医, <sup>6</sup>順天堂大院 JLRCDR, <sup>7</sup>横浜市大医, <sup>8</sup>東京理大理工)

【目的】Protein kinase C  $\lambda$  (PKC $\lambda$ ) は PKC サブファミリーに属するセリンスレオニンキナーゼで、大半の癌の発生母体である上皮細胞の細胞極性制御因子である。この PKC $\lambda$  は様々な癌で過剰発現し、過剰発現癌患者は予後不良である。癌では上皮細胞極性の破綻に加えて、解糖系の亢進(Warburg 効果) が起きている。しかしながら、癌における細胞極性と解糖系との関係は不明な点が多い。そこで、解糖系で生じる代謝毒性物質メチルグリオキサールを代謝する解毒酵素 Glyoxalase 1 (GLO 1)に着目し、ヒト乳癌における PKC $\lambda$  と GLO 1 発現および両分子の役割について解析した。

## 【方法・結果】

①神奈川県立がんセンターから入手したヒト乳癌 99 検体に対し、PKC $\lambda$  と GLO 1 の免疫組織染色を行ったところ、PKC $\lambda$  と GLO 1 発現が正に相関した( $\chi^2$  test  $P < 0.001$ )。

②ヒト乳癌ゲノムデータベース(METABRIC, Nature 2012 & Nat Commun 2016, n=1904) 解析により、PKC $\lambda$  と GLO 1 発現が遺伝子発現レベルにおいても正に相関した(Pearson correlation  $P < 0.001$ )。また、 Kaplan-Meier 解析により Stage III-IV 乳癌における PKC $\lambda$  と GLO 1 共発現患者は予後不良であった(Gehan-Breslow generalized Wilcoxon test  $P < 0.05$ )。さらに、年齢を調整して解析を行っても同様の結果であった (Multivariable Cox model analysis, 調整ハザード比 2.12, 95%信頼区間 1.01 - 4.46,  $P < 0.05$ )。

③ヒト正常様乳腺上皮細胞株 MCF10A およびヒト乳癌細胞株 MDA-MB157 と MDA-MB468 を用い、PKC $\lambda$  阻害剤 ATM と GLO1 阻害剤 TLSC702 の併用効果を検討したところ、cell viability と in vitro tumor sphere 形成が顕著に抑制された。

【考察】ヒト乳癌において PKC $\lambda$  と GLO 1 が共同して癌の進行に寄与していることが示唆された。さらに PKC $\lambda$  と GLO 1 共発現は乳癌後期ステージの予後予測および分子標的として有用であることが示唆された。