



Title	細胞周期を制御するサイクリン依存性キナーゼによる乳癌の再発予測
Author(s)	金, 昇晋; 野口, 眞三郎
Citation	癌と人. 2008, 35, p. 8-10
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/23545">https://hdl.handle.net/11094/23545</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

# 細胞周期を制御するサイクリン依存性キナーゼによる 乳癌の再発予測

金 昇 晋\*・野口眞三郎\*

## 1 はじめに

癌には、人の顔がそれぞれ違うように、個々の癌でその性質に大きな違いがあります。肺癌と乳癌のように、癌の発生する臓器が違えば、その性質に違いがあることも理解しやすいと思います。しかし同じ癌であっても、例えば、乳癌でしこりの大きさや進行度が同じであったとしても、再発する癌もあれば再発しない癌もあります。また、再発してしまった乳癌のなかでも、治療に効きやすく進行するスピードが非常にゆっくりした癌もあれば、治療に反応せず急速に進行し死に至ってしまう癌もあります。

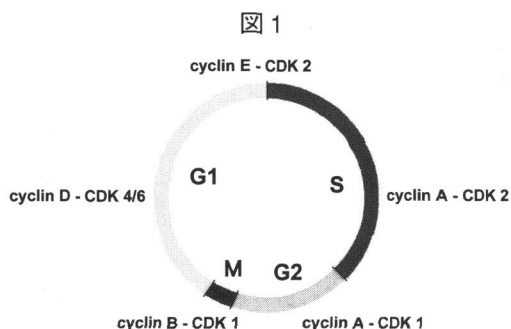
では、何が癌の個性、別な言い方をすると悪性度を決めているのでしょうか。現在、世界中の研究者がこのテーマの解明に心血を注いでいますが、明確には分かっていません。しかし、最重要因子の一つに“細胞増殖”をあげることができます。我々は、古くより、短期間で急速に大きくなる癌や、手術後短期間で再発をきたすような増殖スピードの早い癌は、悪性度が高く予後が悪いということを経験的に知っていました。ただ残念なことに、それを客観的に示す良いマーカーがなかったのです。今までこの分野に関して数多くの研究が行われ、中には有望なマーカーも報告されましたが、それらは再現性がなかったり、判定が主観的であったり、あるいは非常に煩雑な測定系であるなど、実地臨床に応用できるものではありませんでした。

我々はこの課題に挑戦すべく、簡便で、客観的、そして日常診療に容易に利用できる細胞増殖のマーカーの開発に取り組んできました。今回、シスメックス株式会社（神戸市）との共同

研究により、微量の癌組織からサイクリン依存性キナーゼ（cyclin-dependent kinase: CDK）の活性と発現（蛋白量）を容易に測定できる系の開発に成功しました。

## 2 サイクリン依存性キナーゼ（CDK）と細胞周期

CDK とは、サイクリンとともに細胞の増殖過程（細胞周期）の調節に関わる中心的な蛋白で、ヒトでは CDK1/2/4/6 の 4 つが重要と考えられています。細胞周期には、M 期（Mitosis：分裂期）→ G1 期（Gap 1）→ S 期（Synthesis：DNA 合成期）→ G2 期（Gap 2）（→ M 期）と 4 つの相があり、各相で役割をはたす CDK にも違いがみられます（図 1）。



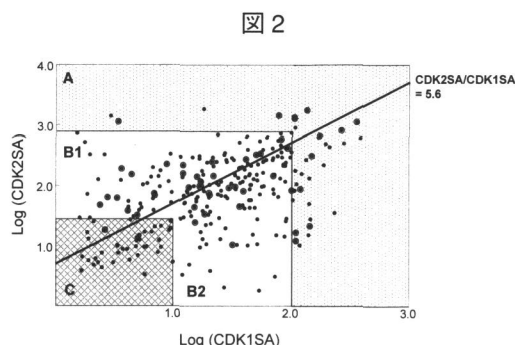
つまり、各 CDK の蛋白量は細胞周期の相で大きな違いはないものの、その活性は相によって大きく変化することを示しています。従って、細胞周期の状態を知るためには、CDK の活性を知る必要があります。我々のシステムは、CDK の蛋白量だけでなく、その活性も同時に

\* 大阪大学大学院医学系研究科・乳腺内分泌外科

容易に測定できるので、正確に細胞増殖の状態を知ることができ、精度の高い癌の予後予測ができると考えています。

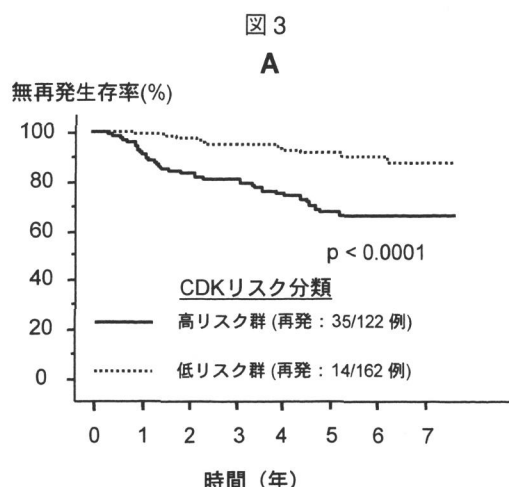
### 3 CDK 比活性による乳癌の再発予測

我々は、早期乳癌 284 例の乳癌組織中の CDK の比活性 (SA: specific activity = 活性 / 蛋白量) を求め、予後との関係について検討しました。CDK4SA と 6SA では、予後と有意な相関を認めませんでした。CDK1SA と 2SA が高い癌では、それぞれ低い癌に比べて有意に再発を多く認めました。次に、各症例の CDK1SA と 2SA の値を対数表示し予後との関係を検討してみると、CDK1SA あるいは CDK2SA のどちらかが高い症例は再発率が高く (5 年累積再発率: 40%, 図 2 A),



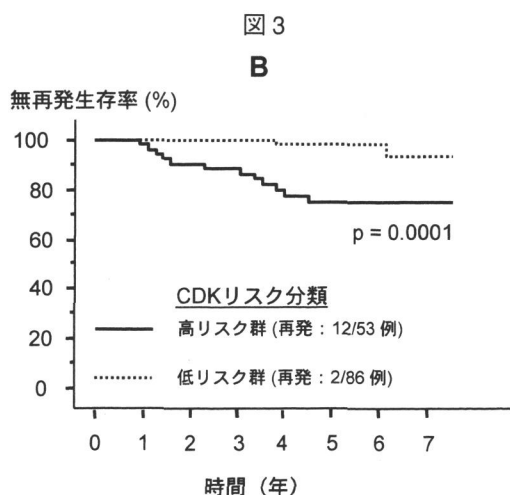
逆に両者がともに検出限界以下の低い値を示す症例は極めて再発の少ない予後良好の患者群であることがわかりました (5 年累積再発率: 4%, 図 2 C)。そして、それ以外の症例を CDK2SA/CDK1SA の比で高値群 (図 2 B1) と低値群 (図 2 B2) に分けると、比が高い患者群は低い群に比べて有意に予後不良でした (5 年累積再発率: 27% vs 9%)。このように CDK1SA と 2SA を組み合わせて解析することにより、全乳癌症例を再発の高リスク群 (図 2 A+B1) と低リスク群 (図 2 B2+C) に分類することができると考えられます。このリスク分類を 284 例に適用し予後を検討してみると、CDK 分類の低リスク群の 5 年累積再発率は 8.5% で

あったのに対し、高リスク群では 30.6% と有意に予後不良でした (図 3 A)。



多変量解析でも、CDK リスク分類は、腋窩リンパ節転移の有無とともに、独立した予後因子であることがわかりました。

次に、対象を腋窩リンパ節転移が無く、手術後にホルモン治療だけを受けた症例 139 例に限って検討しました。CDK 分類では、139 例中 62% の症例は低リスク群に分類され、その 5 年累積再発率は 1.6% であったのに対し、38% の症例は高リスクに分類され、その 5 年累積再発率は 25.1% と有意に予後不良でした (図 3 B)。



これらの結果から、腋窩リンパ節に転移が無く、手術後にホルモン治療だけを受けた乳癌症例で、CDK 分類で低リスクと判定される患者は、極めて予後良好であり、従来どおりホルモン治療単独で十分、逆に言うと、抗癌剤治療は必要であるといえます。一方、CDK 分類で高リスクと判定される患者は、再発率が高く、ホルモン治療単独では手術後の治療としては不十分であるといえます。このような患者には、抗癌剤治療の併用が必要であると思われます。

#### 4 おわりに

CDK1SA と CDK2SA による乳癌の予後予測は、“増殖の早い癌はたちが悪い”という古くから言われてきたコンセプトを、最新の技術により実現可能にした診断方法であるといえます。現在、CDK リスク分類の有用性を確認する多施設共同の試験を準備中ですが、この方法の有用性が確認され日常診療に応用できるようになれば、個別化治療（テーラーメイド医療）への道が開けるものと期待しています。

#### Figure legend

図1 サイクリン依存性キナーゼ（CDK）と細胞周期

細胞周期は  $G1 \rightarrow S \rightarrow G2 \rightarrow M$  期へと進行し細胞分裂を起こす。増殖過程にある細胞は、さらに  $G1$  期に突入し、同じ過程を経て分裂を繰り返す。CDK は、特定のサイクリンとともに細胞周期を調節する。CDK2 は、サイクリン E とともに後期  $G1$ - $S$  期を、サイクリン A とともに  $S$  期後半をおもに制御する。CDK1 は、サイクリン A とともに  $G2$  期を、サイクリン B とともに  $G2$ - $M$  期の制御に働く。

#### 図2 CDK マップ

X 軸に CDK1SA、Y 軸に CDK2SA をそれぞれ対数表示する。領域 A は、CDK1SA または CDK2SA が高値を示す。領域 C は、CDK1SA、CDK2SA の両者がともに検出限界以下の値を示す。領域 B1 は、A、C 以外で、CDK2SA / CDK1SA が高値を示し、領域 B2 は低値を示す。●：無再発例、●：再発例

#### 図3 CDK リスク分類別にみた無再発生存率

- A) 全乳癌症例（284 例）
- B) リンパ節転移が無く術後ホルモン治療のみを受けた症例（139 例）