

Solute carrier (SLC) トランスポーターの免疫組織化学的解析 — 殺細胞性化学療法の個別化への期待 —

鴨志田 伸 吾*

〔Key Words〕 Solute carrier トランスポーター、殺細胞性化学療法、治療効果予測、免疫組織化学、個別化治療

I. 薬物トランスポーターとは

細胞が生存するには、細胞膜を介した物質輸送を行うことによって、細胞内環境の恒常性を維持する必要がある。細胞膜は脂質二重層で形成されているため、脂溶性の低分子物質は細胞膜を簡単に通過できる。しかし、生体内代謝に関与する多くの水溶性有機物質が細胞膜を通過するには、トランスポーター等の膜輸送蛋白が必要となる。トランスポーターは本来、糖、アミノ酸などの栄養物質やホルモンなどの生理活性物質を細胞内外へ輸送する役割を果たしている。ところが、多くの薬物は栄養物質や生理活性物質と類似した構造を有しているため、トランスポーターがそれらを誤認識して輸送すると考えられている。薬物を細胞内外へ輸送するトランスポーターを薬物トランスポーターとよぶ。

薬物トランスポーターは、薬物の体内動態(吸収、分布、排泄など)を規定する主要因子である。薬物トランスポーターは ATP-binding cassette (ABC) トランスポーターと solute carrier (SLC) トランスポーターに分類されるが、両者は対照的な機能をもつ^{1,2)}。ABC トランスポーターは、細胞

内 ATP の加水分解エネルギーに依存した能動的な排出輸送を担っている。現在 49 種類の ABC トランスポーター遺伝子が同定されており、ATP 結合ドメインのアミノ酸配列に基づいて A から G (ABCA から ABCG) までの 7 ファミリーに分類されている。ヒトの ABC トランスポーターとしては、multidrug resistance 1 (P-glycoprotein, ABCB1)、multidrug resistance-related protein 1 (ABCC1)、breast cancer resistance protein (ABCG2) がよく知られている。ABC トランスポーターは様々な構造の抗癌剤を排出することによって癌細胞の多剤耐性に関与することが、きわめて多くの研究者により報告されてきた¹⁾。

一方、SLC トランスポーターは ATP 加水分解エネルギーを利用せずに薬物、栄養物質などの取込輸送を行う²⁾。SLC トランスポーターの物質取込様式としては、促進拡散(特異的な輸送体を介する、濃度勾配に従う輸送)と二次性能動輸送(ATP の加水分解エネルギーを必要とする一次性能動輸送により形成されたイオンなどの濃度勾配を利用する輸送)がある。SLC トランスポーターは取込基質の種類や物質取込様式によって分類されており、現在約 380 遺伝子、52 ファミリーが同

*神戸大学大学院保健学研究科病態解析学領域 skamo@harbor.kobe-u.ac.jp

定されている(ABC トランスポーターよりもはるかに種類が多い)。

II. 抗癌剤を取込基質とする SLC トランスポーター

抗癌剤には殺細胞性抗癌剤(代謝拮抗剤、アルキル化剤、プラチナ製剤、植物アルカロイドおよび抗生物質製剤)、分子標的薬剤や内分泌療法剤などがある。図 1 に、癌細胞に対する抗癌剤の作用点を示す。殺細胞性抗癌剤は細胞内の基本的機能、すなわち DNA の合成や複製、微小管などに作用するため、その一定量が細胞内へ入ることが細胞毒性を発揮する条件となる。SLC トランスポーターの中には殺細胞性抗癌剤の体内動態、ひいては薬効発現の規定因子になっているものがあり、抗癌剤効果予測の観点からは ABC トランスポーターよりも重要とも考えられている(表)^{2,3)}。一方、分子標的薬剤は抗体製剤と低分子化合物

に大別され、その多くはチロシンキナーゼ型受容体をターゲットとする⁴⁾。チロシンキナーゼ型受容体は3つの共通した構造、すなわち細胞外ドメイン、細胞膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインをもつ。トラスツズマブ(human epidermal growth factor receptor 2 [HER2] に対するヒト化抗体)、セツキシマブ(epidermal growth factor receptor [EGFR] に対するキメラ抗体)などの抗体製剤は細胞外ドメインに結合し、直接的細胞増殖抑制作用や抗体依存性細胞傷害作用によって抗腫瘍効果を示すが、低分子化合物は細胞内ドメインにあるチロシンキナーゼを阻害する。イマチニブ(KIT、platelet-derived growth factor receptor および BCR-ABL を阻害)、ラパチニブ(EGFR および HER2 を阻害)やエルロチニブ(EGFR を阻害)といった低分子性分子標的薬剤も SLC トランスポーターによって細胞内へ輸送されることが次第に明らかになってきている(図 1、表)⁵⁾。

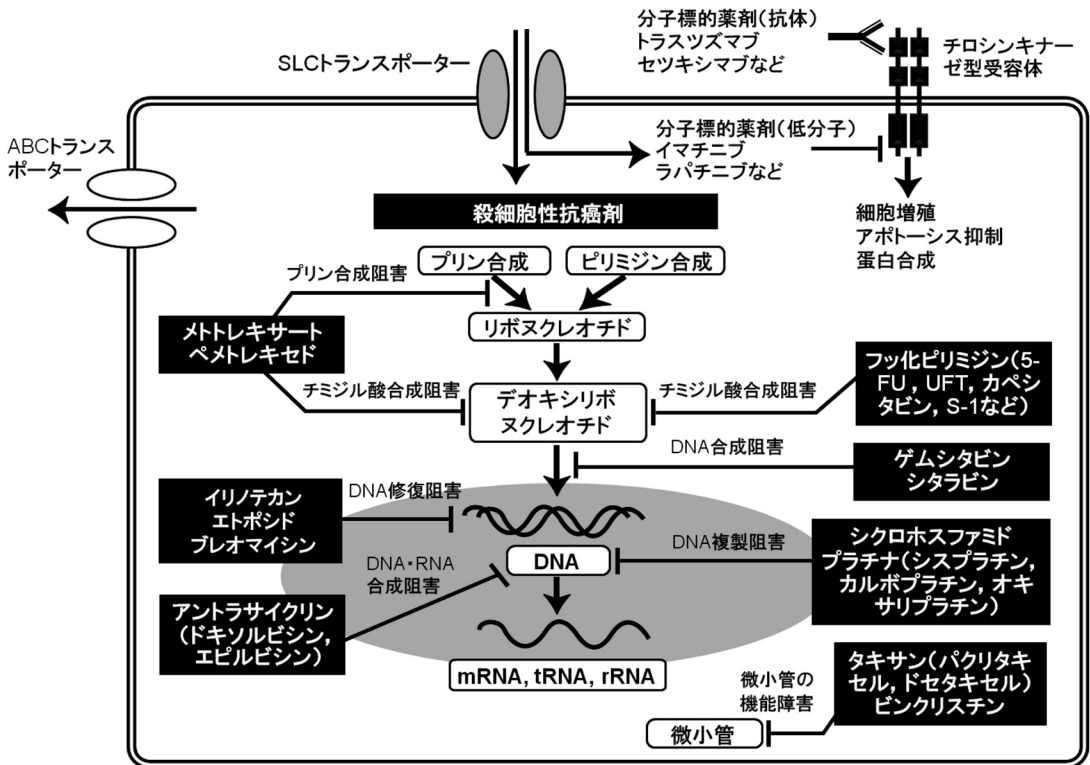


図 1 癌細胞に対する抗癌剤の作用点

表 SLC トランスポーターとその取込基質となる抗癌剤

トランスポーター名 (遺伝子名)	取込基質となる抗癌剤
OAT ファミリー OAT1 (<i>SLC22A6</i>) OAT2 (<i>SLC22A7</i>) OAT3 (<i>SLC22A8</i>)	シクロホスファミド、メトトレキサート 5-フルオロウラシル、パクリタキセル、ドセタキセル、メトトレキサート メトトレキサート、ラパチニブ*、エルロチニブ*
OATP ファミリー OATP1A2 (<i>SLC21A3</i>) OATP1B1 (<i>SLC21A6</i>) OATP1B3 (<i>SLC21A8</i>)	パクリタキセル、メトトレキサート、イマチニブ* イリノテカン、メトトレキサート、ラパチニブ*、イマチニブ* パクリタキセル、ドセタキセル、メトトレキサート、イマチニブ*
OCT ファミリー OCT1 (<i>SLC22A1</i>) OCT2 (<i>SLC22A2</i>) OCT3 (<i>SLC22A3</i>) OCT6 (<i>SLC22A16</i>)	シスプラチン、オキサリプラチン、イマチニブ* オキサリプラチン、シスプラチン、エルロチニブ* オキサリプラチン、イリノテカン、ピンクリスチン ドキシソルビシン、エピルビシン、プレオマイシン
OCTN ファミリー OCTN1 (<i>SLC22A4</i>) OCTN2 (<i>SLC22A5</i>)	ドキシソルビシン エトポシド、イマチニブ*
CNT ファミリー CNT1 (<i>SLC28A1</i>) CNT3 (<i>SLC28A3</i>)	カペシタビン、ドキシフルリジン、ゲムシタビン、シタラビン ゲムシタビン
ENT ファミリー ENT1 (<i>SLC29A1</i>)	ドキシフルリジン、ゲムシタビン、シタラビン
CTR ファミリー CTR1 (<i>SLC31A1</i>)	シスプラチン、カルボプラチン
FT ファミリー FT1 (<i>SLC19A1</i>) PCFT (<i>SLC46A1</i>)	ペメトレキセド、メトトレキサート、ロイコボリン ペメトレキセド、メトトレキサート

*分子標的薬剤(低分子化合物)

OAT: organic anion transporter, OATP: organic anion-transporting polypeptide, OCT: organic cation transporter, OCTN: organic cation/carnitine transporter, CNT: concentrative nucleotide transporter, ENT: equilibrative nucleotide transporter, CTR: copper transporter, FT: folate transporter, PCFT: proton-coupled folate transporter

癌治療を個別化することは、奏効率や生存期間の改善、不合理な治療の回避につながると期待される。個別化治療においては、治療効果を予測できるバイオマーカーの解明とその検出・診断技術の開発が必須である。しかし、後述するように、殺細胞性抗癌剤投与の個別化は実現していないのが現状である。そこで著者の研究室では、殺細胞性抗癌剤の治療効果予測マーカーとして SLC トランスポーターに着目し、免疫組織化学的研究を

約5年間にわたり行ってきた。その概要を以下に紹介させていただく。

III. SLC トランスポーター発現による 化学療法の効果予測

1. 乳 癌

乳癌はホルモン受容体(エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体)の発現と HER2 の蛋白過剰発現・遺伝子増幅を軸としてサブタイプ分類さ

れ、それに基づいて治療方針が決定される。すなわち、免疫組織化学染色によってホルモン受容体陽性と判定された症例は、内分泌療法の対象となる。また、代表的な分子標的薬剤であるトラスツズマブの適応条件である HER2 蛋白の過剰発現については免疫組織化学染色、HER2 遺伝子の増幅は一般に fluorescence *in situ* hybridization 法を用いて評価される^{3,4)}。

一方、ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の乳癌(いわゆるトリプルネガティブ乳癌)は内分泌療法や抗 HER2 療法の対象にならないため、殺細胞性抗癌剤が治療の主体となる。アントラサイクリン(ドキシソルピシン、エピルピシン)とタキサン(パクリタキセル、ドセタキセル)を含むレジメンが標準的に使用されているが、術前化学療法後の病理学的完全奏効率は 30% 以下である。完全奏効に至らなかったトリプルネガティブ乳癌患者はとくに予後が悪いため、殺細胞性抗癌剤を特異的に適応判定できるシステムの構築が、乳癌治療における重要課題の一つといえる。

著者らは、エピルピシン/パクリタキセルをベースとした術前化学療法を受けた進行乳癌患者の化学療法前生検組織を対象に、organic anion-transporting polypeptide 1A2 (OATP1A2; パクリタキセルの取込を担う)および organic cation transporter 6

(OCT6; エピルピシンの取込を担う)の発現レベルが化学療法の効果予測因子になりうるかを検討した⁶⁾。その結果、OATP1A2、OCT6 ともに高発現を示すトリプルネガティブ乳癌は病理学的治療効果が有意に高く、OATP1A2 高発現/OCT6 高発現は唯一の独立した治療効果予測因子であることが示された。

2. 大腸癌

進行大腸癌に対する殺細胞性化学療法においては 5-フルオロウラシル (5-FU) が主軸を成しており、UFT(テガフル+ウラシル; 5-FU プロドラッグ)/ロイコボリン療法、5-FU/ロイコボリン/オキサリプラチン (FOLFOX) 療法や 5-FU/ロイコボリン/イリノテカン (FOLFIRI) 療法などが推奨されている。しかし、これらの選択基準はなく、患者の治療背景や臨床医の経験に基づいて選択投与されているのが現状である。そこで著者らは、進行大腸癌症例を対象に、5-フルオロウラシル (5-FU) の取込みに関与する organic anion transporter 2 (OAT2) の発現レベルと UFT による術前化学療法の効果との関連性を解析した⁷⁾。OAT2 発現レベルの評価は、化学療法前生検材料を対象とした免疫組織化学的アプローチによって行った。結果として、OAT2 高発現は病理学的治療効果と有意に相関し、かつ独立した治療効果予測因子で

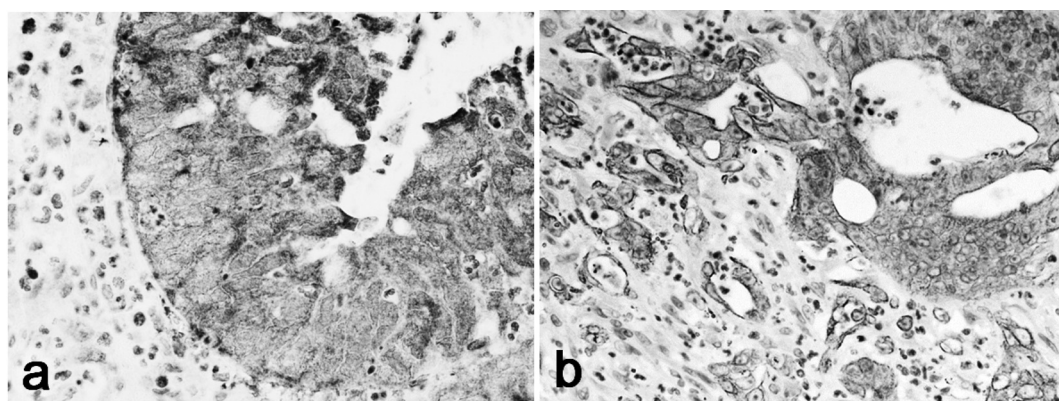


図2 FOLFOX 療法を受けた転移性大腸癌における SLC トランスポーターの免疫組織化学染色像

a: OAT2 高発現、OTR 良好(部分奏効)を示した症例。

b: OCT2 高発現、PFS 延長(24 ヶ月)を示した症例。

あった。

次いで、FOLFOX をベースとするファーストライン化学療法を受けた転移性大腸癌について、OAT2 および organic cation transporter 2 (OCT2 ; オキサリプラチンの取込を担う) の組織内発現レベルが客観的腫瘍縮小効果 objective tumor response (OTR) や無増悪生存期間 progression-free survival (PFS) の予測因子になりうるかを検討した^{8,9)}。OAT2 高発現は OTR 良好、OCT2 高発現は PFS 延長に相関し、それぞれが独立予測因子であった(図 2)。さらに、OAT2 と OCT2 の両者が高発現を示す症例群は、他の発現パターンを示す症例群に比べて、最も良好な治療効果(OTR 良好かつ PFS 延長)を示す割合が高く、OAT2 高発現/OCT2 高発現が唯一の独立予測因子であることが明らかになった。

おわりに

上記に加えて、術後補助化学療法を施行された進行子宮体癌における SLC トランスポーターの組織内発現レベルが患者予後に相関することも報告した¹⁰⁾。以上の研究結果は、SLC トランスポーターの発現レベルを免疫組織化学的に解析することにより、殺細胞性抗癌剤を用いた化学療法の効果を予測できる可能性を示唆している。しかしながら、これらのデータは、限られた症例数のレトロスペクティブ解析に基づいているのも事実である。今後の多施設大規模研究によって、SLC トランスポーターの発現解析が殺細胞性化学療法の個別化に有用なツールであることが証明されるよう強く望みたい。

文 献

- Huang Y. Pharmacogenetics/genomics of membrane transporters in cancer chemotherapy. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26: 183-201.
- Sprowl JA, Mikkelsen TS, Giovinazzo H, Sparreboom A. Contribution of tumoral and host solute carriers to clinical drug response. *Drug Resist Updat* 2012; 15: 5-20.
- 鴨志田伸吾. 癌化学療法の個別化推進に向けた免疫組織化学の挑戦. *臨床病理* 2014; 62: 710-8.
- 鴨志田伸吾. 特集 分子標的治療と臨床検査. 総論 分子標的治療の現状と課題. *Medical Technology* 2012; 40: 12-9.
- Mandery K, Glaeser H, Fromm MF. Interaction of innovative small molecule drugs used for cancer therapy with drug transporters. *Br J Pharmacol* 2012; 165: 345-62.
- Hashimoto Y, Tatsumi S, Takeda R, Naka A, Ogane N, Kameda Y, et al. Expression of organic anion-transporting polypeptide 1A2 and organic cation transporter 6 as a predictor of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145: 101-11.
- Nishino S, Itoh A, Matsuoka H, Maeda K, Kamoshida S. Immunohistochemical analysis of organic anion transporter 2 and reduced folate carrier 1 in colorectal cancers: significance as a predictor of response to oral uracil/ftorafur plus leucovorin chemotherapy. *Mol Clin Oncol* 2013; 1: 661-7.
- Tatsumi S, Matsuoka H, Hashimoto Y, Hatta K, Maeda K, Kamoshida S. Organic cation transporter 2 and tumor budding as independent prognostic factors in metastatic colorectal cancer patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 204-12.
- Tashiro A, Tatsumi S, Takeda R, Naka A, Matsuoka H, Hashimoto Y, et al. High expression of organic anion transporter 2 and organic cation transporter 2 is an independent predictor of good outcomes in patients with metastatic colorectal cancer treated with FOLFOX-based chemotherapy. *Am J Cancer Res* 2014; 4: 528-36.
- Ogane N, Yasuda M, Kameda Y, Yokose T, Kato H, Itoh A, et al. Prognostic value of organic anion transporting polypeptide 1Bs3 and copper transporter 1 expression in endometrial cancer patients treated with paclitaxel and carboplatin. *Biomed Res* 2013; 34: 143-51.