

**【目的】** HER2 分子標的薬ハーセプチンは乳癌患者の生存率改善に大きく貢献している一方、一部の患者に対する元々の耐性や獲得耐性が大きな課題となっている。耐性機序には PI3K/AktK/mTOR 経路の活性化が関与しており、ハーセプチン処置に加えて、この経路の遮断が効果的な治療に重要であることが分かってきた。私の研究グループでは、抗腫瘍・抗血管新生効果を有する軸索誘導因子セマフォリン 3F (SEMA3F) の細胞内シグナル解析から、SEMA3F が様々な細胞の PI3K/AktK/mTOR 経路を抑制することを明らかにしてきた。本研究では、SEMA3F が新たな乳癌治療分子になるかどうか検証するため、SEMA3F が乳癌細胞に与える影響、およびマウスを用いた乳癌細胞移植モデルによって評価を行った。本研究成果を基に、SEMA3F の効果を利用した乳癌治療の臨床応用を目指すため、*in vivo* 環境下で、より安定な『セマフォリンペプチド』の開発を目指し、より効果的・安全な新規乳癌治療薬開発を目指す。

**【方法】** 移植実験には、SEMA3F 安定発現株 4T1 細胞 (同種移植)、あるいは MDA-MB-231 細胞 (異種移植) をそれぞれマウス乳腺に移植して検討を行った。これらの細胞にはルシフェラーゼ遺伝子が導入されているため、発光イメージングを用いて他臓器への転移をモニターした。移植 24 日後に、腫瘍を摘出し免疫染色によって増殖マーカー Ki67、血管内皮マーカー CD31 で観察を行い、SEMA3F による効果を評価した。

**【結果】** SEMA3F 過剰発現 4T1 細胞 (SEMA3F-4T1) を移植した群では、コントロール 4T1 細胞を移植した群に比べて、腫瘍サイズが有意に低下していることが明らかとなった。移植 24 日後には、コントロール 4T1 群では肺、肝臓への転移が確認されたが、SEMA3F 群では転移が抑制されていた。腫瘍組織の免疫染色では、SEMA3F 群において Ki67 および CD31 陽性細胞が低下していたことから腫瘍増殖能、血管新生が抑制されていることが分かった。また、腫瘍における細胞内シグナルを解析すると Akt-mTOR シグナルが SEMA3F によって抑制されていた。一方で MDA-MB-231 細胞を用いた異種移植モデルではコントロール群と SEMA3F 過剰発現群において原発部位の腫瘍サイズに変化は無かったが、肺への転移が SEMA3F 群において抑制されていることが明らかとなった。以上のデータから、SEMA3F が乳癌の増殖、血管新生、転移を阻害する新たな治療標的となりうることを示された。

セマフォリン 3F による乳癌転移抑制メカニズム

