

解禁日時

テレビ・ラジオ・インターネット
新聞

日本時間で2009年2月9日(月)午前3時
同 2009年2月9日(月)付け 朝刊から

平成21年2月6日
筑波大学

乳がんの増殖と転移を抑制する鍵タンパク質を発見 (乳がんをはじめとするがん転移抑制への新規治療法に道)

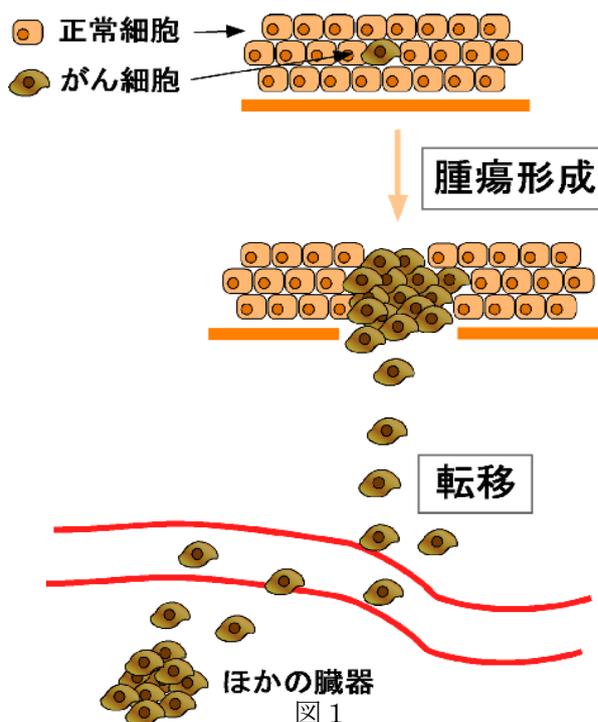
「ポイント」

- (1) 乳がんの増殖と転移を制御する新たな分子機構を解明。
- (2) 乳がんの増殖と転移を制御する鍵タンパク質を発見
- (3) 乳がんの増殖と転移の両方を抑制できる新しい乳がん治療薬への足掛かり。

「概 要」

国立大学法人筑波大学(学長 岩崎 洋一) 先端学際領域研究センター(TARAセンター)の柳澤 純教授の研究チームはCHIPと呼ばれるタンパク質が乳がんの増殖と転移を抑制する重要な因子であることを発見しました。

乳がんは女性に高頻度で発生するがんの一つであり、罹患率、死亡率ともに一位である。現在、日本では約4万人の乳がん患者がいるとされ、そのうち年間約1万人の患者が死亡する。死亡年齢のピークは、35歳から40歳台であり、社会的にも大きな問題となっている。患者の死亡原因の9割はがんの転移によるものですが、転移を防ぐ治療法は現在ありません。



本研究グループでは、乳がんの腫瘍形成や転移といった悪性を抑制するタンパク質としてCHIPを発見しました。CHIPは、乳がんを悪性化させるタンパク質であるSRC-3などを分解することで乳がんの悪性を防いでいます。しかしCHIPのタンパク質が減少してしまうと、それらの悪性化タンパク質が細胞内に蓄積してしまい、結果として腫瘍の増大や転移を招くことが明らかになりました。CHIPのタンパク質量や、活性を上昇させるような技術の開発は、乳がん転移を防ぎ死亡率を激減させるような画期的治療法につながるものと期待されます。

この研究成果は、米国科学雑誌 Nature Cell biology の2月8日(ロンドン時間18:00、US 東海岸時間 13:00)発行のオンライン版に掲載される予定です。

「背景」

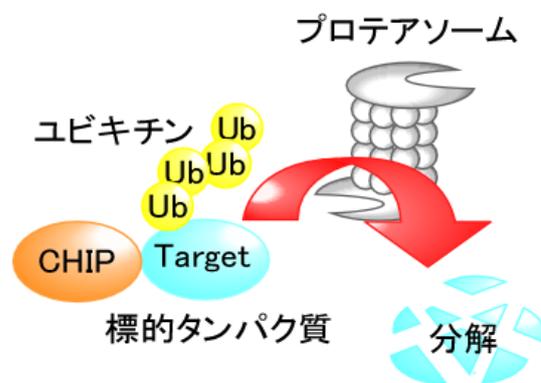
現在、日本において乳がんは女性のがんの罹患率、死亡者数の一位となっています。米国などでは乳がんの患者の割合はさらに高く、食生活などが欧米化していく中で今後日本でもさらに乳がん患者が増加していくことが予想されています。

乳がんの治療はそれぞれの患者さんのがんの特徴に合わせた治療法が選択されています。これまでの乳がん研究により、乳がんの増悪に関わるいくつかの因子が同定され、それらの因子を標的とした分子標的薬を用いて、副作用を抑えた効果的な乳癌治療が試みられています。しかしながらこのような治療が効果を示さず、有効な治療法がない乳がんが多数存在しています。このような乳がんの治療には、現在使用されている薬剤とは異なったタンパク質を標的とする医薬品を開発する必要があります。

また、乳がんも含め多くのがん治療の過程で重要な課題となっているのが、原発巣から他の組織にがん細胞が移動し、腫瘍を形成してしまう「転移」をどのように抑制するかということです。がん患者の9割は転移がんで死亡します。しかし、現在の抗がん剤のほとんどはがん細胞の増殖を抑制することを主な目的としており、転移を積極的に抑制するような治療薬の開発はなされておらず、転移の分子機構の解明とそれを標的とした治療法の開発が強く求められています。

「研究結果」

今回、私たちはCHIPと呼ばれるタンパク質が乳がんの腫瘍の形成と転移の両方を強く抑制する「がん抑制因子」であることを発見しました。CHIPは、ユビキチンリガーゼと呼ばれる酵素群に属するタンパク質の一つとして知られています。ユビキチンリガーゼという酵素は、標的となるタンパク質に「ユビキチン」という小さなタンパク質を付加することができます。



CHIPの機能

図2

ユビキチンが付加されたタンパク質は、プロテアソームと呼ばれるタンパク質を分解する複合体に認識され、分解されます。このようなシステムによってCHIPは、標的となるタンパク質の分解を促進して、その量を制御しています（図2）。

私たちの研究から、CHIPの標的となるタンパク質は、乳がんを悪性化させるタンパク質であることが明らかになりました。CHIPは、乳がんの増殖と転移を促進するタンパク質を分解することで乳がんの悪化を防いでいます。CHIPの量が細胞の中で少なくなると、がんを悪性化させるタンパク質が蓄積し、がんの増殖と転移が盛んになります。実際に患者さんの乳がん組織のなかでのCHIPの量とそれぞれの悪性度の関係を比較したところ、悪性化が

進行した乳がんほど CHIP の量が減少していることが確認されました。また、ヒトの乳がん細胞の中の CHIP の量を増減させ、マウスに移植する実験を行ったところ、CHIP の量を減少させた乳がん細胞は大きな腫瘍を形成し、盛んに転移することが明らかになりました。逆に、CHIP の量を増加させた乳がん細胞をマウスに移植したところ、腫瘍の形成も転移も強く抑制されました。

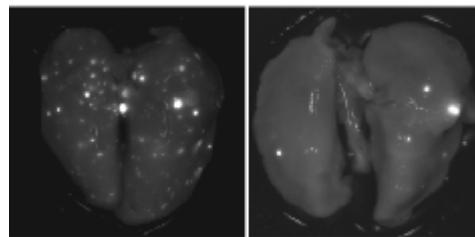
さらにその分子メカニズムを解析したところ、CHIP は、SRC-3 という乳がんの増悪に働くタンパク質を含む多くの乳がん悪性化タンパク質の量を制御する、非常に重要な因子であることが明らかになりました。これは、今まで報告されていない新しい乳がん悪性化のメカニズムであり、乳がん転移の新しい分子ネットワークを解明したことになります。以上の結果から CHIP は乳がんの腫瘍形成と転移の両方を強力に制御するがん抑制因子として機能しており、CHIP の量の減少が乳がんの悪化を引き起こす元凶であることが明らかになりました。CHIP は乳腺以外の正常な組織でも発現していることから、乳がん以外のがんについても悪性化を制御している可能性も考えられます。



- 1: 乳がん細胞
- 2: CHIPを発現している乳がん細胞

乳がん細胞のCHIPの量を増やすと乳がんの増殖が著しく抑制される

乳がんの肺転移
(白い斑点が転移したがん)



乳がん CHIP発現乳がん

CHIPは、乳がんの肺への転移を防ぐ

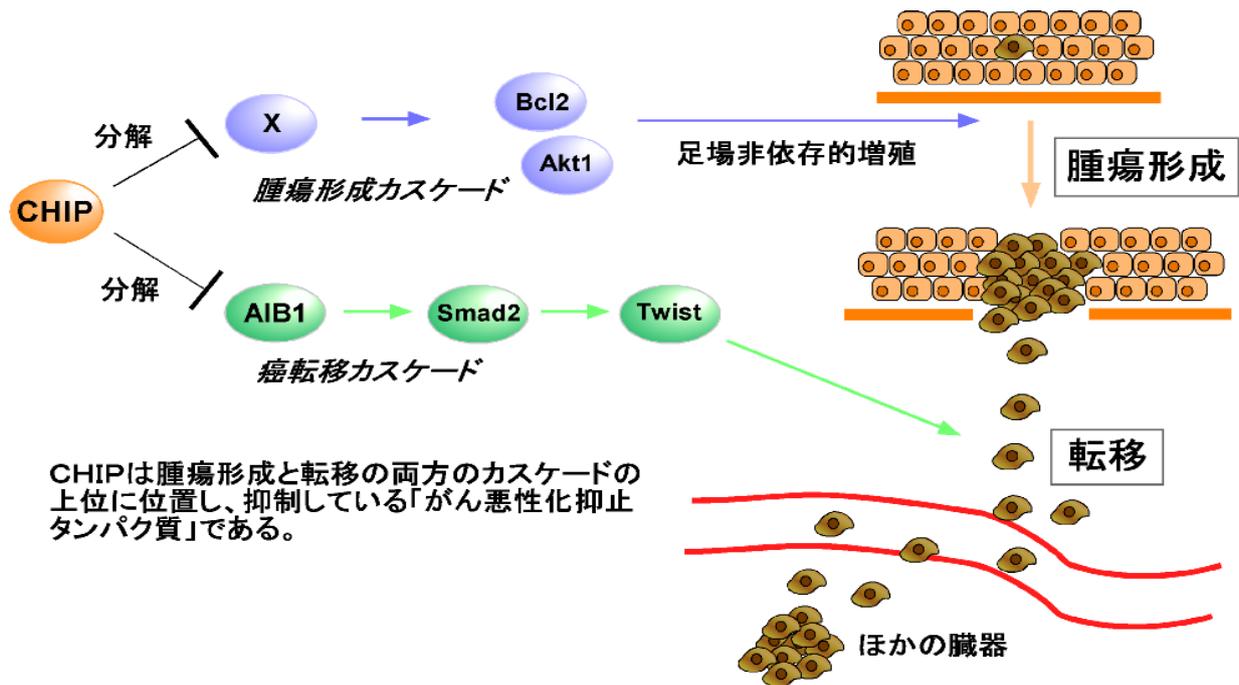


図 3

「将来展望・応用」

がんの治療において転移の問題を解決することはその治療戦略において重要な課題です。今回、私たちが明らかにした CHIP による乳がんの転移抑制メカニズムはその戦略上重要な役割を持つと言えます。この経路を標的とした分子標的薬が開発できれば、乳がんの増殖だけでなく転移も防ぐことが出来る新しい癌の治療薬となります。現在、私たちは CHIP が減少してしまうメカニズムの解明や、CHIP の酵素活性を制御するメカニズムの解明を目指して研究を進めています。この研究によって、乳がんの CHIP のたんぱく質量や活性を上昇させるような技術を開発し、乳がんの治療に結びつけたいと考えています。

問合せ先

筑波大学先端学際領域研究センター（TARAセンター）

大学院生命環境科学研究科生物機能科学専攻 教授 柳澤 純

TEL 029-853-6632 FAX 029-853-7076

携帯 09040502748

E-mail : junny@umin.ac.jp

筑波大学 広報室 TEL 029-853-2040