

Title	カテプシンEによる乳癌制御機構の解明
Author(s)	川久保, 友世
Citation	癌と人. 37 P.41-P.42
Issue Date	2010-05
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23580
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

カテプシン E による乳癌制御機構の解明

川久保友世*

現在までに、癌におけるタンパク質分解酵素（プロテアーゼ）についての多数の報告がなされていますが、そのほとんどが癌における悪玉因子としての報告であり、善玉としてのプロテアーゼの報告は極めて少なく、その作用機構についてはほとんど明らかにされていません。

本研究課題の主役であるカテプシン E は、細胞内エンドリソソーム性プロテアーゼであり、免疫系細胞や消化器系・生殖器系・泌尿器系器官等の組織に限局的に発現していますが、それぞれの組織における本酵素の役割については未だ不明な点が多く残されています。私は、本来細胞内に存在しているこの酵素が、癌などの病的環境下では免疫系細胞や癌細胞等から細胞外に積極的に分泌されるユニークな性質を有していることを見出し、この特質が癌の病態において如何なる意味をもつのかということについて研究してきました。九州大学大学院歯学府在籍中の大学院生時代は、主にヒト前立腺癌を用いた実験系で、カテプシン E が①癌細胞膜表面から可溶型 TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) を産生し癌細胞特異的細胞死を誘導すること、②コラーゲン XVIII から血管新生抑制因子である endostatin を産生し腫瘍血管新生を抑制すること、③宿主のもつ免疫系細胞の浸潤・活性化を引き起こし、癌細胞を排除するシステムを賦活化すること等を分子レベル、さらには動物レベルで証明してきました。これらのメカニズムは、いずれも正常細胞にはほとんど影響を及ぼさないことから、カテプシン E を用いた新規抗癌療法開発の可能性が示唆されています。また、これらの解析の結果は、カテプシン E が癌の進展を負に制御する善玉プロテアーゼとして働いていることを強く示唆するものであり、従来の癌におけるプロテアーゼ

の概念を覆す重要な知見を提供することになりました。

大学院修了間近には、カテプシン E 欠損マウスの網羅的遺伝子解析を行い、カテプシン E の欠損によって、マウス乳腺組織の過形成が生じることを発見しました。これは、カテプシン E が癌の増殖・転移などの進展においてのみならず、乳癌においては、発癌の段階でも重要な癌抑制因子として働いている可能性を示唆しています。そこで、大学院修了後、九州大学大学院薬学研究院に異動した後も引き続き、乳癌進展におけるカテプシン E の役割に主眼をおいて研究を進めています。

乳癌は、国際的に発症頻度が増加傾向にあり、欧米女性では 8 人に 1 人、我が国でも女性の 20 人に 1 人が乳癌に罹患していることが明らかとなっています。乳癌は、罹患率は上昇しているものの、早期発見できれば確実に治癒する疾患として認識されています。現在の日本人女性における乳癌検診（マンモグラフィー）受診率は欧米に比べて非常に低く、そのため日本人女性の乳癌早期発見が困難であると考えられています。女性の立場から考えると、なげなしの乳房が圧迫され、それによる圧痛や羞恥心を想像すると、マンモグラフィーによる乳癌検診に足が遠のくのは当然のような気がします。本研究では、カテプシン E による乳癌制御機構を解析するとともに、カテプシン E の標的分子を利用して、早期に予知・診査することができる特異的バイオマーカーをヒト血清あるいは尿中に同定し、これをターゲットとする診査方法を確立することを目的としています。既に、我々はカテプシン E 欠損動物の網羅的遺伝子解析の結果から、乳癌のバイオマーカーとなる候補分子を特定しており（2009 年 12 月特許出

願), 実際に, そのターゲット分子の量を動物の体内で制御することで, 乳癌の発症が促進あるいは抑制されることも確認しています。(論文発表を控えており, ここでは分子名を明記することが出来ませんが) もしヒト乳癌患者血清あるいは尿中でのこれらの候補分子の変動が認められれば, 乳癌の特異的バイオマーカーとしての有用性は非常に高いものと考えられ, 現在, 名古屋市立大学病院乳腺内分泌外科との共同研究で, その可能性についての検討を行っています。そして, 出来る限り羞恥心や不快感の少ない, 簡便かつ安価な特異的乳癌診査技術を確立

させ, 乳癌検診受診率を上昇させることを目標とし, さらに, その技術をマンモグラフィーと併用することで, 乳癌の早期診断をより正確に行えるよう, 今後も本研究を発展させていきたいと思っております。

最後になりましたが, 大阪癌研究会から平成20年度一般学術研究助成金を賜りましたことを深く感謝致します。

*九州大学大学院 薬学研究院
平成20年度一般学術研究助成金交付者