Osaka University Knowledge Archive

Title	人乳癌可溶性分画中に存在し，エストロゲンおよびプロジェステロン受容体蛋白を選択的に分解する酵素の特性
Author(s)	前田，千典
Citation	大阪大学，1984，博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34803
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【15】

氏名・（本籍）	前田千典（まえだかずのり）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 6527 号
学位授与の日付	昭和59年5月7日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**人乳癌可溶性分画中に存在し，エストロゲンおよびプロジェステロン受容体蛋白を選択的に分解する酵素の特性**
論文審査委員	（主査）教授 松本 圭史 （副査）教授 岸本 進　教授 北村 幸彦

論文内容の要旨

（目　的）

人乳癌はエストロゲン依存性腫瘍であり，エストロゲン受容体蛋白（ER）陽性乳癌の約60％は，卵巣剔除手術や抗エストロゲン剤療法などの内分泌療法が有効である。しかし，ER陽性乳癌の約40％は内分泌療法に反応しない。このことは乳癌のエストロゲン応答性をERの有無，すなわち，エストロゲンとの特異的結合の有無のみで判定している点に問題があると思われる。現在，エストロゲン標的細胞には種々のER機能調節因子の存在が知られており，癌細胞においてそのホルモン応答性を考える時には，癌化に伴うこの機能調節因子の異常も考慮されねばならない。本研究では乳癌中のエストロゲン作用機構および機能調節因子について検討した。

（方法ならびに成績）

乳癌cytosolは手術的に剔出された進行乳癌（106例）より得た。一部の乳癌ERを低イオン強度下の庶糖密度勾配法（SDG）で分析すると，4S成分のみで通常の8S ERは認めなかった。この乳癌cytosolとラット子宮のERを25℃，30分間incubationすると，ラット子宮ERも8Sから4Sに転換された。同様の活性はER陰性乳癌にも認められた。そこで以下の実験では，ERはラット子宮のものを，乳癌はER陰性のものを使用した。乳癌cytosolとincubationしたERは，高イオン強度（0.4 MKCℓ）下のSDGでも5Sから3.3Sに変化した。一方，ゲル沪過（Sephadex G−200）でも，そのStokes radiiは対照ERの45Åと較べ，32Åに減少した。以上の結果から算出すると，乳癌cytosolには，ERを分子量91,500から43,000に分解する因子が存在することがわかった。

次にこの因子の性状を検討した。このER分解活性はleupeptin（bacterial protease inhibitor）によ

り阻害され，熱（56℃，30分間）に不安定であり，硫安分画では，30〜60％沈澱に存在し，また，DEAE cellulose chromatographyでは0.1〜0.2 MKCℓ濃度で溶出された。その沈降定数は4－5Sであった。以上の結果より，本因子は蛋白分解酵素であると考えられる。

本酵素の基質特異性を検討してみると，ラット肝グルココルチコイド受容体蛋白は分解されなかった。このことは肝cytosol中に本酵素の阻害物質が存在するためではないことも確認した。また，本酵素はNa_2MoO_4により分子形態が変化したERにも作用しなかった。一方，ラット子宮プロジェスチン受容体蛋白には作用するが，前立腺アンドロゲン受容体蛋白には作用しなかった。以上より，本酵素はステロイド受容体蛋白の微細な変化を認識するものと思われる。

次に，本酵素により分解されたERの性状について検討した。ホルモン結合能の特異性には変化を認めなかった。他方，DNA celluloseとincubationしてERのDNA結合能を測定すると，分解されたERのそれは著減していた。このDNA結合能減弱とER分解の程度との間には有意の相関を認め，本酵素はERを分解する過程で同時にERのDNA結合能を減弱・消失させることが判明した。しかし分解されたERを含むcytosolから，小分子を透析により除去すると，分解されたERはDNA結合能を回復したが，分子サイズの回腹は認められなかった。また，分解された4SERを部分精製すると，部分精製された通常の8S ERと同等のDNA結合能を有していた。以上の結果は，分解されたERは，DNA結合部位は保持しているが，DNA結合を抑制する小分子の影響を強く受けるような構造になっているものと思われる。

DNA結合能を指標として本酵素の頻度を検討すると，ER陰性乳癌中70％，ER陽性乳癌中44％に本酵素活性は存在した。

（総　括）

1. 人乳癌cytosol中には，ERを分解する蛋白分解酵素が存在する。本酵素で分解されたERは，DNA結合能を抑制する小分子の影響を受けやすい構造になり，その結果，DNA結合能が著減することが示唆された。
2. 本酵素はプロジェスチン受容体蛋白にも作用するが，グルココルチコイドおよびアンドロゲン受容体蛋白には作用しない。また，Na_2MoO_4で分子形態が変化したERにも作用せず，本酵素はステロイド受容体蛋白の微細な変化を認識するものと考えられる。
3. 本酵素はER陽性乳癌の44％，ER陰性乳癌の70％に存在する。

論文の審査結果の要旨

本研究は，人乳癌中にはエストロゲン受容体蛋白（ER）を分解するProteaseが存在することを明らかにした。この酵素はERの分子構造の変移を認識するとともにERのDNA結合能を消失させることも示した。以上の結果はER陽性でありながらホルモン非依存性である乳癌が存在し得ることの一部を説明するもので学位論文に値いするものと考えられる。