

YB - 1を中心とした乳癌及び胃癌の新規治療戦略

柴田, 智博

<https://doi.org/10.15017/1654807>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（臨床薬学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

氏名	柴田 智博
論文名	YB-1 を中心とした乳癌及び胃癌の新規治療戦略
論文調査委員	主査 九州大学 准教授 渡 公佑
	副査 九州大学 特任教授 小野 眞弓
	副査 九州大学 教授 家入 一郎
	副査 九州大学 准教授 宮本 智文

論文審査の結果の要旨

現在、がんの上皮増殖因子受容体 EGFR ファミリー分子 (EGFR、HER2、HER3、HER4) を標的とした分子標的薬が数多く開発されており、治療方針を決定する上でがん細胞での EGFR ファミリー分子の発現や変異の有無が非常に重要となっている。EGFR ファミリーの1つである HER2 の遺伝子増幅又は過剰発現は乳癌や胃癌患者の予後不良因子として知られている。

YB-1 は DNA や RNA との結合に重要な Cold Shock Domain (CSD) を含む原始的な多機能制御因子であり、がんの多剤耐性獲得、増殖及び細胞周期に重要な役割を担っている。これまでに当研究室において、YB-1 は抗がん剤耐性に関わる MDR1/ABCB1 や EGFR ファミリーの発現を制御する転写因子であることを報告してきた。また、核内での YB-1 の発現が乳癌や肺癌細胞において EGFR ファミリーのなかで HER2 の発現をより特異的に制御していることを報告した。さらに、YB-1 は乳癌のオンコプロテインであり、乳癌患者で核内 YB-1 発現は乳癌の増殖に関わる ER α 及び HER2 発現と関連することが報告されている。乳癌細胞の増殖及び悪性進展は HER2 発現とともにホルモン受容体であるエストロゲン受容体 ER α 発現に緊密に依存しており、乳癌患者の約 90% は ER α 及び HER2 のいずれかを発現している。そのため、ER α 及び HER2 は乳癌の治療標的として非常に重要であり、治療薬選択の際のバイオマーカーとして用いられる。しかし、YB-1 による ER α 及び HER2 発現制御の詳細なメカニズムは明らかになっていない。

そのため本論文では、第 1 部では乳癌細胞を用い YB-1 による ER α 及び HER2 発現制御メカニズム及び YB-1 と乳癌治療薬の感受性との関連について検討を行った。

その結果、ER α 陽性乳癌細胞で、核内 YB-1 発現誘導は HER2 発現を亢進させ、ER α 発現を低下させることを明らかにし、ER α 陰性乳癌細胞では核内 YB-1 発現誘導によって HER2 及び ER α 発現は変化しないことを明らかにした。また ER α siRNA 処理による ER α 発現抑制は ER α siRNA の濃度及び時間依存的に HER2 タンパク及び mRNA 発現量を上昇させることが観察され、ER α 標的薬 (tamoxifen、fulvestrant) 処理により濃度依存的に HER2 タンパク及び mRNA 発現量が上昇することを明らかにした。

次に ER α の活性が HER2 発現に関与するか否かを検討するため、ER α の agonist である 17 β -エストラジオール (E2) 処理後の HER2 発現を検討した。E2 処理すると HER2 タンパク及び mRNA 発現量の減少が観察された。そこで YB-1 発現誘導時の HER2 発現に ER α が関与するか否かを明らかにするため、クロマチン免疫沈降法により YB-1 の HER2 プロモーター領域への結合の有無と ER α の活性や ER α 標的薬の影響を検討した。E2 は YB-1 の HER2 プロモーター領域への結合を減少させ、さらに tamoxifen 又は fulvestrant 処理により YB-1 の HER2 プロモーター領域への結合が回復することを明らかにした。また Pull down assay による検討から、YB-1 が CSD を介し ER α と結合していることを示した。さらに YB-1 発現誘導は、ER α のタンパク発現を減少させたが、mRNA 発現は変化しないことを示した。これらの結果より柴田智博氏は、YB-1

による ER α 発現制御が翻訳後の制御であると考えた。そこで、ER α の安定性の検討を行ったところ、YB-1 発現誘導により ER α のユビキチン化の増加と ER α のプロテアソームでの分解が亢進することを明らかにした。さらに乳癌細胞のマウス皮下移植モデルにおいて、YB-1 発現誘導により tamoxifen 治療に抵抗性を示すとともに、腫瘍内の HER2 発現の上昇と ER α 発現の減少が観察された。以上の結果より、乳癌において、YB-1 による ER α 及び HER2 発現制御メカニズムを明らかにし、YB-1 が内分泌治療薬の感受性の指標となることを示した。

他方、近年 HER2 陽性胃癌患者に対する Trastuzumab の有効性が報告され、臨床応用されている。そのため、HER2 の発現制御メカニズムの解明と治療感受性を規定する因子を同定することは胃癌の治療戦略の発展につながると考え、第 2 部では胃癌における YB-1 の HER2 発現への関与や HER2 標的薬の感受性との関連について検討を行った。

第 2 部では、胃癌において、siRNA を用いた YB-1 発現抑制条件下においては胃癌細胞の EGFR ファミリータンパクの中で HER2 発現が特異的に低下することが示された。さらに HER2 遺伝子増幅を示す胃癌細胞における YB-1 発現抑制により、HER2 標的薬 lapatinib に対する感受性の低下と下流シグナル因子 Akt の活性化が維持されることを示した。そこで胃癌細胞を用いたクロマチン免疫沈降法により YB-1 の HER2 プロモーター領域への結合することを明らかにした。以上の結果より、胃癌における YB-1 による HER2 発現制御メカニズムを明らかにし、HER2 標的薬の感受性の指標となることを示した。

以上、本論文は乳癌細胞や胃癌細胞における YB-1 が HER2 発現を転写レベルで正に制御していることを明らかにしている。さらに YB-1 は乳癌細胞でもう一つの重要な治療標的分子である ER α のプロテアソームでの分解を促進するという新たな発見がなされた。今後、これらの知見を基盤に、核内 YB-1 発現の有無を検討することにより乳癌と胃癌の分子病態を把握することによって、HER2 標的薬や内分泌治療薬の治療適正化を目指した新規がん治療戦略の創出へ発展していくことが期待され、がん分子標的治療の適正化の進歩に大きな貢献をなすものである。よって本学位請求論文は博士（臨床薬学）の学位に値すると認める。