

## 杏林医学会 第30回例会 開催報告

医学部外科学教室（乳腺）

井本 滋

癌の治療は多彩である。乳癌では19世紀後半に近代的手術が開始され、20世紀後半から薬物療法が急速に進歩した。さらにIMRTなど放射線療法も標的に対しより正確に行われている。21世紀に入り腫瘍の生物学的特性はゲノムレベルで網羅的に解析され、形態学的な腫瘍特性に加え遺伝子変異の有無と遺伝子増幅の有無などによる内因性因子の分類が浸透した。Precision medicineとして多遺伝子アッセイが低価格で行える時代に入ろうとしている。さらに、乳癌ではER, HER2, HER3, mTOR, CDK4/6, PARPなどシグナル伝達系における標的分子に対する薬剤が実地臨床に導入され、初発乳癌から進行再発乳癌に至るまで医療者は豊富な知識と柔軟な思考能力、そして病勢に応じた治療戦略が常日頃から求められている。

当教室の上野貴之准教授（10月よりがん研有明病院 乳腺外科部長に異動）は、以前カロリンスカ大学にて基礎研究に従事し、今回お招きしたStig Tryggve Linder教授の指導により学位を取得された。帰国後は京都大学病院乳腺外科から当教室に異動し、基礎研究体制を教室内に確立していただいた。そこへLinder教授の子息で医学生のDavid君が日本への短期留学を希望し、当教室で乳癌細胞の培養系を用いた研究である。前置きが長くなったが、Linder教授の上野先生への指導と上野先生のDavid君への指導が縁でLinder教授が来日されることとなり、医学会例会での講演を企画した次第である。

〔講演〕Linder教授は子息の在学するリンショッピング大学とカロリンスカがんセンターに所属する基礎医学研究者である。同大学では教鞭も取りバスターチャー賞を受賞されたこともあるとのことで、当日は聴講したBSLのM5学生、初期研修医にも分かるような導入部分をお願いした。その後、専門のエビキチン（Ub）-プロテアソーム（PSM）系（UPS）を阻害する脱Ub酵素剤の同定と将来展望について解説いただいた。UPSはタンパク質に付加

されたUb鎖をPSMが認識し標的タンパク質を分解するシステムである。2004年には、UPSの解明に関する功績で3名の研究者がノーベル化学賞を受賞している。UPSは、タンパク質の新陳代謝の他にDNA修復、細胞内物質の移動など様々な生物学的プロセスを調整する経路でもある。UPSはがん細胞でも機能的に働くことからその分子標的としてPSM阻害剤、即ち脱Ub剤が注目されてきた。多発性骨髄腫、マントル細胞リンパ腫の治療薬であるbortezomibはその代表であり、PSMを阻害し不要なタンパク質の分解が阻害されることでアポトーシスが誘導され細胞死に至らしめる。

UPSは真核細胞の細胞質にある。リボゾームで合成された後、寿命を終えたタンパク質や損傷を受けたタンパク質はUPSで分解される。もし分解できないと小胞体がストレス（悪影響）を受け細胞死（アポトーシス）に至る。そのため、細胞にとって分解すべきタンパク質にはUbが結合する（Ub化）。この結合したUbをPSMが認識し取り込み、何種類ものタンパク分解酵素（protease）で分解する。26SのPSMは20Sのenzymatic core（CP）とCPに被る帽子のような1つあるいは2つの19Sのregulatory particle（RP）から構成される。Ub化されたタンパク質はまずRPでUbがUSP14/UCHL5によって外され、タンパク質はCPに運ばれて分解される。BortezomibはCPを阻害することでRPにおけるUb化したタンパク質の脱Ub化が阻害されタンパク質の分解が阻害され、最終的にアポトーシスを誘導する。一方、Linder教授のグループが同定したb-AP15はRPにおいてUbを外すUSP14/UCHL5を阻害することでタンパク質の分解が阻害される。b-AP15の構造解析からより阻害活性の高いVLX1570を1600ものアナログから同定し、ダナファーマーがん研究所などと共同研究を進めている。その臨床毒性はbortezomibと変わらないとの話であった。

講演を機に乳癌とb-AP15を検索した所、ER陰性PR陰性HER2陰性からトリプルネガティブ乳癌と言われる細胞株を用いてb-AP15によるアポトーシスとオートファジーの相乗的な殺細胞効果に関する論文があった。トリプルネガティブ乳癌は生殖系列遺伝子変異のBRCA1変異乳癌の半数を占め再発後の予後は極めて不良である。来年、

PARP阻害剤が日本でも製造承認される予定であるが、UPSを阻害する新たな治療戦略の開発が待たれる所である。最後に、Linder教授は初対面にも関わらず気さくな方であり十分に理解出来ていない筆者の稚拙な質問にも丁寧に答えていただいた。今後、トランスレーショナル研究も踏まえて交流が深まることを願う次第である。