

What's new? 一研究室探訪一

信州大学医学部外科学第二教室 乳腺内分泌・呼吸器外科部門

伊藤 研一

外科学第二教室は2014年11月に心臓血管外科部門と乳腺内分泌・呼吸器外科部門の2部門に別れ、新たな体制で研究に取り組み始めている。乳腺内分泌・呼吸器外科部門は乳癌、肺癌、甲状腺癌、縦隔腫瘍など、主に腫瘍の治療に取り組んでおり、臨床に還元できる研究を目指している。新たな研究活動はまだ諸に就いたばかりであるが、これまでの成果と現在取り組んでいる研究の一端を紹介したい。

1. 抗悪性腫瘍剤耐性に関する研究 悪性腫瘍に対する薬物療法の進歩には目覚ましいものがあるが、化学療法剤、内分泌療法剤、分子標的薬剤、いずれに対しても「薬剤耐性」が生じてくるのが、進行再発癌の治療を困難としている。教室ではこれまで、乳癌や肺癌で抗悪性腫瘍剤に対する耐性機構の解明を目指した研究を行ってきた。

1) 転写因子 Y-box binding protein-1 (YB-1) に関する研究 YB-1は様々なストレスにตอบสนองして細胞の様々な働きを調節する転写因子として知られている。我々は、乳癌細胞にパクリタキセルを投与した際に、YB-1を介して薬剤耐性に関与するMDR1遺伝子の発現が上昇することを世界で初めて報告した¹⁾。さらに、YB-1の発現の変化が、乳癌の内分泌療法剤の感受性に影響を及ぼす可能性があることを示した²⁾。また、肺癌ではYB-1がEGFRやlung resistance protein (LRP) の発現調節に関与しており、臨床肺癌組織においてもYB-1とEGFRやLRP発現に相関があり、予後の指標になることを報告した³⁾。YB-1が様々な癌で抗悪性腫瘍剤耐性や予後のバイオマーカーとなる可能性を考え研究を継続している。

2) 乳癌の内分泌療法剤耐性に関する研究 閉経後のエストロゲン受容体陽性乳癌に対しては、アロマターゼ阻害剤が用いられているが、この薬剤に対する耐性機構の解析を進めている(東北大学の林 慎一教授の研究室との共同研究)。また、内分泌療法剤に耐性となった乳癌の、化学療法剤に対する感受性に関する解析を進めている。

2. 甲状腺未分化癌の発症機序の解析 甲状腺癌は非常に緩徐に進行する分化癌から悪性度が極めて高い未分化癌に転化することがあるが、この機序はほとんど解明されていない。未分化癌に対する新規治療戦略を開拓すべく、未分化転化の機序の解明に取り組んでいる。

1) 甲状腺癌のバイオマーカーの解析 甲状腺癌臨床検体で、分化癌の未分化転化に伴い糖転移酵素GalNAc-T3やサイログロブリンの発現が、同一組織内でも変化していくことを観察し、未分化転化の過程で甲状腺癌細胞のバイオロジーが変わっていくことを臨床組織で具体的に示した⁴⁾。

2) 癌幹細胞の視点からの未分化癌の解析 未分化癌細胞では、代表的な癌幹細胞マーカーであるALDH1の発現が増加し、他の固形癌で癌幹細胞のマーカーとされているCD44 standard formではなく、CD44 variant formの発現が上昇していることを報告した。また、CD44 variant isoformと複合体を形成するEpCAMの発現が未分化転化に伴い増加し、局在も核に移行していることを培養細胞と臨床検体での解析で観察した(図1, 2)⁵⁾。我々の報告はこれらの分子を未分化癌で解析した初めてのものであり、現在さらに解析を進めている。

今後は、教室で診療を行っている腫瘍の予後、治療薬の効果や耐性に関するバイオマーカーとして有用な分子の同定を目指し、精力的に研究を展開して行きたい。

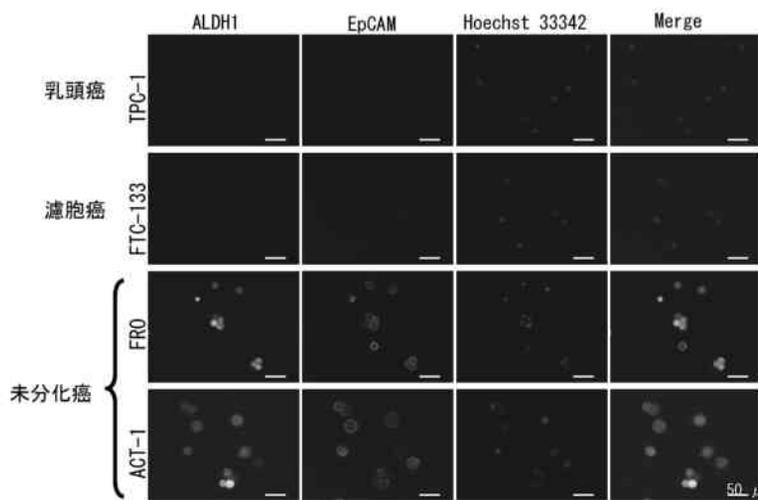


図1 培養甲状腺癌細胞でのALDH1/EpCAM発現

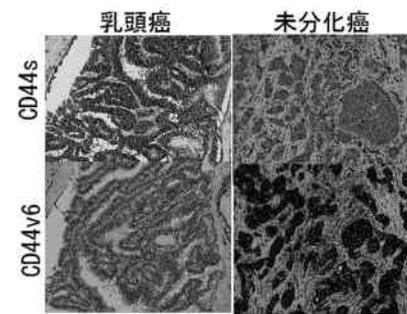


図2 甲状腺癌でのCD44発現

文 献

- 1) Fujita T, et al.: Increased nuclear localization of transcription factor Y-box binding protein 1 accompanied by up-regulation of P-glycoprotein in breast cancer pretreated with paclitaxel. Clin Cancer Res 11: 8837-8844, 2005
- 2) Ito T, et al.: Alteration of Y-box binding protein-1 expression modifies the response to endocrine therapy in estrogen receptor-positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 133: 145-159, 2012
- 3) Hyogotani A, et al.: Association of nuclear YB-1 localization with lung resistance-related protein and epidermal growth factor receptor expression in lung cancer. Clin Lung Cancer 5: 375-384, 2012
- 4) Mochizuki Y, et al.: Expression of polypeptide N-acetylgalactosaminyl transferase-3 and its association with clinicopathological factors in thyroid carcinomas. Thyroid 23: 1553-1560, 2013
- 5) Okada T, et al.: Coexpression of EpCAM, CD44 variant isoforms and claudin-7 in anaplastic thyroid carcinoma. PLoS One 9: e94487, 2014