

氏名（本籍）	後藤 夏華		
学位の種類	博 士（ 農学 ）		
学位記番号	博 甲 第 7354 号		
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	核内受容体を介した新規化合物による乳癌制御機構の解析		
主査	筑波大学准教授	博士（薬学）	木村 圭志
副査	筑波大学教授	農学博士	馬場 忠
副査	筑波大学教授	農学博士	深水 昭吉
副査	筑波大学教授	博士（農学）	谷本 啓司

論 文 の 要 旨

女性の乳癌の罹患数は増加傾向にあり、毎年世界で100万人を超える女性が乳癌と診断され、40万人以上が死亡している。日本において乳癌は女性における癌罹患率第一位であり、年間罹患患者数は約7万人、年間死亡者数は約1万人に上る。乳癌は、エストロゲン受容体（ER）、プロゲステロン受容体（PR）、HER2の発現量によっていくつかのタイプに分類される。著者は、乳癌全体の約7割以上を占めるER陽性乳癌、及びER、PgR、HER2陰性のトリプルネガティブ乳癌（TNBC）に着目し、それぞれのタイプの癌の増殖や転移の分子メカニズムの解明と、それに基づく新規化合物の探索を行った。

一つ目は、ER陽性乳癌の研究である。ER陽性乳癌は、エストロゲンとその受容体であるER α によって増殖する。エストロゲンが結合したER α は、標的プロモーター上の応答配列へ直接結合することで標的遺伝子の転写を活性化し、乳癌の腫瘍形成を促進する。一方、転移を促進する因子として、Transforming growth factor- β （TGF- β ）が知られている。著者らは、エストロゲンとER α がTGF- β シグナル抑制を介して乳癌転移を抑制することを示した。この知見は、エストロゲンがER陽性乳癌の腫瘍形成を促進する一方で、転移を抑制することを示唆する。さらに、抗エストロゲン剤は、ER陽性乳癌の腫瘍形成を抑制するが、TGF- β シグナルと乳癌細胞の浸潤を抑制しないので転移を抑制できないことが示された。

これらの研究結果から、ER陽性乳癌の効果的な治療には、ER α シグナルを活性化せずにTGF- β シグナルを抑制し、腫瘍形成と転移の両方を抑制する新たなER α リガンドが理想的であると考え、スクリーニングを行った。スクリーニングとさらなる検討の結果、ER α による転写を活性化させずに、TGF- β シグナルを強く抑制する化合物N-23を同定した。また、N-23がSmad3のPAI-1プロモーターへのリクルートを抑制することを明らかにした。さらに、N-23がER陽性乳癌細胞の増殖と浸潤を抑制することを示した。以上の結果は、N-23がER α シグナルとTGF- β シグナルの制御を介してER陽性乳癌の増殖と浸潤を抑制する新規化合物であることを示唆している。

二つ目はTNBCに着目した研究である。TNBCは悪性度が高く、ER、PgR、HER2陰性であるため、治療法の選択肢が少なく、細胞傷害性化学療法に限られている。先行研究において、ユビキチンリガーゼcarboxyl terminus of Hsc 70-interacting protein（CHIP）がTNBCを含む乳癌の腫瘍形成と転移を阻害することが報告されている。そこで、TNBCの効果的な治療にはCHIPの転写を活性化できる化合物が理想的であると考えてスクリーニングを行い、候補化合物YL-109を得た。YL-109は、TNBC細胞株であるMDA-MB-231細胞においてCHIPの発現を

誘導した。また、MDA細胞を用いて、YL-109がマウスモデルにおける腫瘍形成と転移の両方を抑制することを明らかにした。YL-109によるCHIPの発現誘導メカニズムについて解析した結果、YL-109はダイオキシン受容体（AhR）のCHIP遺伝子上流へのリクルートを促進することで、CHIPの転写を活性化することを見出した。これらの結果は、YL-109がAhRシグナルを介してCHIPの発現を誘導することで、MDA細胞の増殖能や転移能を抑制することを示唆する。さらに、近年癌治療の標的として注目されている癌幹細胞に対する、YL-109の効果を検討した結果、YL-109が癌幹細胞を抑制することが示された。これらの研究結果は、YL-109はCHIPの発現を誘導できる新規候補化合物であり、TNBC乳癌患者に対する効果的な治療薬開発に有用であることを示唆している。

審 査 の 要 旨

本研究は、ER陽性乳癌とTNBCという二つの乳癌に着目し、それぞれの腫瘍形成と転移を効果的に抑制する化合物を同定し、そのメカニズムを示した。一つ目の研究では、ER陽性乳癌において、同定した化合物N-23がER α のシグナルを活性化せず、一方でER α を介してTGF- β シグナルを抑制することで、腫瘍形成と転移を抑制することを見出した。N-23によるTGF- β シグナルの抑制はER α の転写因子としての働きを必要としないことから、化合物によってER α シグナルとTGF- β シグナルを分け得ることを示す新たな研究である点が評価できる。

二つ目の研究は、化合物YL-109が、AhRのCHIP遺伝子上流へのリクルート促進を介してCHIPの転写を活性化すること、またその結果TNBC細胞の腫瘍形成と転移を抑制することを証明した。CHIPの発現制御についてのメカニズムはこれまでほとんど明らかとなっていないことから、本研究は化合物とAhRによるCHIPの発現誘導メカニズムを明らかにした点で評価できる。また、TNBCは治療法が限られていることから、新たな治療法の確立が必要とされている。本研究は、化合物によってCHIPの発現を誘導することでTNBCの進展を抑制することを示したことから、TNBCに対する効果的な治療薬開発に繋がると考えられる。

さらに、これら二つの研究で用いたスクリーニング系を利用することにより、さらに効果的な活性を持つ化合物の獲得の可能性が考えられ、本研究は新たな治療戦略の糸口になるものと考えられる。

平成 27年 1月 20日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。