

論文の内容の要旨

論文題目 子宮頸癌に対する proteasome 阻害剤を用いた
新規分子標的治療の開拓

指導教員 産婦人科 武谷 雄二教授

東京大学大学院医学系研究科

平成18年4月入学

医学博士課程

生殖・発達・加齢医学専攻

氏名 宮本 雄一郎

要旨

子宮頸癌はわが国ではワクチン事業で注目が集まっているが、ワクチンの効果により罹患患者が減ってくるのはまだしばらく後のことである。現在、全世界で毎年50万人以上が子宮頸癌に罹患し、15万人を超す死亡があり、2分に一人が子宮頸癌で亡くなっている現状である。女性の癌における死亡では、子宮頸癌は乳がんに次ぎ第二位を占める。日本では30代と60-70代に分布が多く、若年の子宮頸癌患者は家庭でも重要な役割を担うものも多く、積極的な治療が望まれる。進行・再発癌の治療に関しては、放射線療法・化学療法などさまざま組み合わせても奏効率は低く、新たな治療法への患者からの切実な期待が持たれている。

子宮頸癌の発癌過程には HPV 感染が極めて重要である。HPV は多くのサブタイプがあり、発癌への関与によりハイリスク型とローリスク型に分けられる。ハイリスク型では HPV16,18,52,58,59 型が多く、中でも16型と18型は頻度が高いサブタイプである。ローリスク型の HPV 6,11 型は良性の外陰部コンジロー

マの発生などに関与する。ハイリスク HPV は癌蛋白 E6,E7 をもち、細胞の癌抑制蛋白である p53 や pRB などユビキチン-プロテアソーム系 (UPS) を解して分解し、アポトーシス阻害や細胞周期攪乱をきたす。この異常が蓄積されることが、子宮頸部の細胞は異型性から癌化に至る重要なプロセスであると考えられている。

プロテアソーム阻害剤 Bortezomib はプロテアソームを可逆的に阻害する薬剤で、多発性骨髄腫にて抗がん剤として保険適応のある薬剤である。前述のように子宮頸癌発癌においてユビキチン-プロテアソーム系での癌抑制蛋白の分解が重要であるため、プロテアソームを阻害することでこれら分解を受けていた癌抑制蛋白の発現が安定化することで抗腫瘍効果が期待できる。

今回我々は子宮頸癌の発癌過程に注目し、Bortezomib が子宮頸癌に対して抗腫瘍効果があることを検討した。Bortezomib を子宮頸癌細胞株に作用させることにより、ユビキチン-プロテアソーム系を介して分解されていた p53、pRB 等の癌抑制蛋白の発現が回復し、またハイリスク HPV 陽性の子宮頸癌細胞株にアポトーシスを誘導した。このアポトーシスには p53 が深く関与していることが示唆された。また子宮頸癌の化学療法では現在シスプラチンがキードラッグであるが、Bortezomib とシスプラチンの併用でこれら抗腫瘍効果はより強く現れた。子宮頸癌細胞株担癌マウスを作成し、これを Bortezomib で治療することで腫瘍増殖抑制効果が確認できた。

以上よりプロテアソーム阻害剤 Bortezomib は子宮頸癌の発癌過程の分子メカニズムに効率よく作用し、十分な抗腫瘍効果を示すことが示された。