



令和 6 年 12 月 6 日
地方独立行政法人
東京都健康長寿医療センター

「ホルモン療法が効かない前立腺がん・乳がんへの新しい治療戦略」

○ 発表内容の概要

東京都健康長寿医療センター老化機構研究チームシステム加齢医学研究の井上聡研究部長、高山賢一専門副部長は理化学研究所と共同研究を行いホルモン療法が効かなくなった乳がんおよび前立腺がんに対する新しい治療戦略を明らかにしました。がん細胞において RNA に結合して悪性化を進める PSF というタンパク質による新たな作用を見出し、作用点を標的とする薬の候補となる分子を発見しました。本研究成果は今後のがんの治療法の開発に大きく貢献するものと期待されます。本研究は、米国癌学会発行の国際科学雑誌「Molecular Cancer Therapeutics」のオンライン版で、米国時間の 12 月 3 日に発表されました。

○ 研究の背景

前立腺がんおよび乳がんは欧米およびわが国においてそれぞれ男性および女性がかかるがん種として最も患者数が多く、健康長寿を損ねることで有名です。これらのがんに対してはおおむね男性ホルモンや女性ホルモン作用を抑えるホルモン療法を行いますが、治療を継続すると薬剤や各種療法が効かなくなり、再発、難治化します。その結果、がんによる死亡者数も国内でそれぞれ 1 万人以上となっていることが大きな課題となっています。研究チームではこれまでにホルモン療法の効かない前立腺がんや乳がん細胞においては RNA に結合するタンパク質 PSF ががん細胞内での遺伝子の発現や成熟を制御すること、およびその働きを止める治療薬候補を見出していました。

○ 研究成果の概要

研究チームでは過去にこれらのがんの組織において鍵となるタンパク質 PSF の機能を抑える働きをする小分子を同定しました。この小分子は PSF の増加しているホルモン療法の効かないがん細胞の増殖や実験動物内での腫瘍の増殖を抑える働きがあり薬に応用できることを報告してきました。本研究では薬候補となる小分子の構造をさらに最適化することでさらにがん細胞の増殖を抑制する機能を高めることに成功しました。一方、がんの発生や抑制を制御するタンパク質「p53」はがん組織においてがんの発症に伴い最も突然変異を生じるタンパク質として知られています。さまざまながんの悪性化において「p53 の変異による機能不全」は大きな要因と言われています。今回最適化された小分子により PSF の働きを抑制すると「p53 の機能の回復」が p53 の変異したがん細胞においても認められました。様々な検討を加えた結果、PSF には新たな局面で p53 タンパク質によりコントロールされている機能を抑制する作用があること、PSF を抑制することで p53 の機能を回復させがん細胞の死滅を誘導することを見出しました (図 1 参照)。

○ 研究の意義

これまで p53 の変異したがんは治療に抵抗することが問題となっており、その治療戦略を考えることが大きな課題となっていました。本研究により PSF を標的とすることが p53 の変異したがんへの新たな治療法開発につながることを示されました。今回改良された薬剤候補分子はがんに対する治療法の確立に寄与することが考えられます。本研究では前立腺がん、乳がんモデルへの治療効果を示しましたが p53 の変異はさまざまながんの悪性化に結びつくこと、近年の研究で PSF がさまざまながん種において治療抵抗性に関与することが報告されており他のがん治療にも応用できる可能性があります。

【掲載誌】

米国癌学会発行の国際科学雑誌「Molecular Cancer Therapeutics」（米国癌学会基幹誌）

論文タイトル: Inhibition of PSF activity overcomes resistance to treatment in cancers harboring mutant p53 「PSFの活性を抑制することはp53変異を有するがんへの治療抵抗性を克服する」

著者:高山 賢一¹、佐藤 朋広²、本間 光貴²、吉田 稔³、井上 聡^{1,4}

¹ 東京都健康長寿医療センター 研究所 老化機構研究チーム システム加齢医学研究、² 理化学研究所生命機能科学研究センター制御分子設計研究チーム、³ 理化学研究所環境資源科学研究センター ケミカルゲノミクス研究グループ、⁴ 埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター

用語解説

RNA: リボ核酸の略。ゲノムの遺伝情報（DNAの情報）を細胞に伝令するための仲介役として働く。通常RNAは成熟を受けた後に細胞で働くタンパク質の情報を伝える。

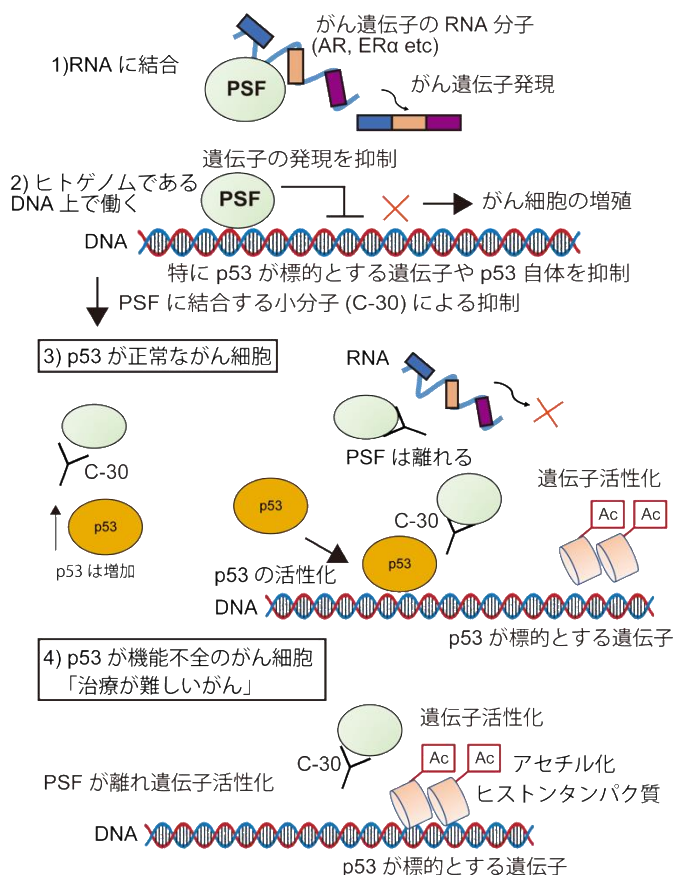
PSF: RNAに結合することによりRNAの成熟を促す、細胞での遺伝情報の制御を行うタンパク質（「RNA結合タンパク質」と言われる）の一つ。がんの悪性化や認知症の発症など様々な病気の発症においてPSFの異常が報告されている。

小分子化合物: 有効成分である物質（化合物）が小さい薬の候補となる分子です。がん細胞を増殖させるタンパク質を標的にして細胞内に入り込んで標的となる分子に結合します。

図1. 今回見出された新たなPSFの機能と治療戦略

- 1) PSFはRNAやDNAに結合し遺伝子の制御としてRNAの成熟によるがん遺伝子発現を促進。
- 2) DNA上ではp53などのがん抑制遺伝子を抑制。また今回p53の標的とする遺伝子を特に抑制していることが見出された。特にp53が変異し機能不全が起きているがんにおいても働いている。
- 3) p53があるがんではPSFを抑制すればp53の活性化を促す。
- 4) p53の機能不全に陥ったがんにおいてもPSFを抑制することで「p53の機能を回復」することが可能。遺伝子を活性化する「ヒストンタンパク質のアセチル化」を起こしている。

ホルモン療法抵抗性がんにおけるPSFの機能



(問い合わせ先)

東京都健康長寿医療センター

システム加齢医学 井上 聡・高山賢一

電話 03-3964-1141 内線 4314