

平成 21 年度 がん特定領域研究 若手共同研究報告書

研究課題名： 乳がんに対する有効かつ安全な新規分子標的治療薬開発に向けた
EphA10 の機能解析

若手研究代表者（申請者）：長野一也
所属研究機関：独立行政法人 医薬基盤研究所
バイオ創薬プロジェクト

共同研究者：岡本三紀
所属研究機関：地方独立行政法人 大阪府立病院機構
大阪府立成人病センター研究所
分子生物学部門

研究成果概要（600-800 字程度、図表を 1，2 枚貼ってください。）

<研究背景・目的>

近年の抗体工学の進展に伴い、モノクローナル抗体を活用した分子標的治療薬は、種々のがんに対して優れた治療成績をおさめ、がんの克服に大きく貢献しているものの、創薬ターゲットとなりうる有用な蛋白質の探索ステップが世界的に律速となっている。その点、我々はこれまでに、正常乳房組織に比べて乳がん組織で高発現し、乳がんの悪性度やリンパ節転移に関連する細胞膜蛋白質、「EphA10」の同定に成功している。しかし、EphA10 は、その 1 次配列情報からチロシンキナーゼ型受容体であることが示唆されている以外、ほとんど機能や発現分布は明らかにされていない。

そこで本申請研究では、EphA10 を標的とした有効かつ安全な乳がん治療薬の開発を念頭に、EphA10 の機能と発現プロファイルの解明を試みた。

<結果・展望>

これまでの検討から、乳がんにおける EphA10 の発現陽性症例は、陰性症例に比較して、リンパ節転移陽性患者が有意に多いことを明らかにしている。そこで、EphA10 の機能を明らかにすべく、*in vitro invasion assay* により、乳がん細胞の浸潤に与える影響を解析した。高浸潤性乳がん細胞株 MDA-MB-231 中の EphA10 を siRNA によってノックダウンし、基底膜に対する浸潤性を検討した結果、コントロール群に比較して、有意に浸潤細胞数は減少した(図 1)。したがって EphA10 は、乳がん細胞の浸潤に関わる蛋白質であることが

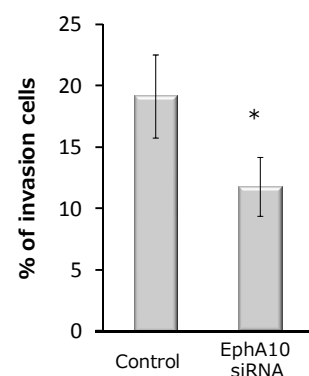


図1 *in vitro invasion assay*

示唆されると共に、これを標的とした治療薬は転移抑制薬になり得ることが示された。

続いて、**EphA10** を標的とした治療薬の安全性を評価する一環として、正常組織における発現プロファイルを解析した。16 種類の正常組織が搭載された組織アレイを免疫染色した結果、精巣組織中のライディッヒ細胞に発現している可能性が示されたが、その他の正常組織では発現が認められなかった(図 2)。これらの結果から、**EphA10** を標的とした治療薬は、乳がんの大多数を占める女性患者にとって安全性の高い治療薬になり得ることが示された。

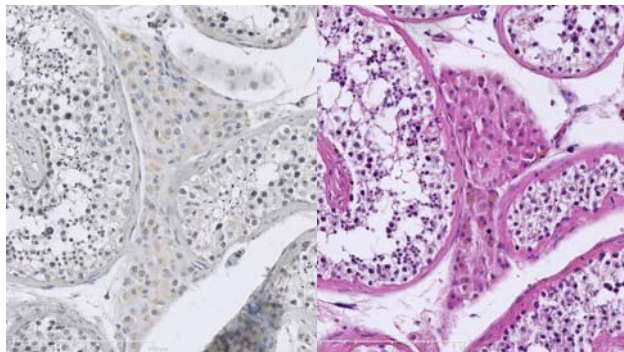


図2 精巣組織の免疫染色像とHE染色像

現在、**EphA10** を標的とした新規乳がん治療薬の創製を目指し、ノックアウトマウスの作製・評価など、更なる機能解析を進めている。