

平成 21 年 5 月 18 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19591510

研究課題名（和文） 乳癌における細胞運動調節機構の分子機序解明と新規治療法への応用

研究課題名（英文） New Molecular target of cancer cell migration in breast cancer patients.

研究代表者

定永 倫明（SADANAGA NORIAKI）

九州大学・医学研究院・非常勤講師

研究者番号：20304826

研究成果の概要：

【背景】ROCK 蛋白は、細胞運動調節機構に必須とされる Rho の effector として知られ、活性型 Rho によってリン酸化されて活性型 ROCK (p-ROCK) となる。Rho/ROCK 経路が癌細胞の浸潤・転移に強く関与することは既に分っているが、ROCK 蛋白の発現及び活性化の臨床病理学的意義についての報告はない。【目的】乳癌組織における ROCK/p-ROCK 発現意義について臨床病理学的に検討する。【対象と方法】原発性乳癌手術症例 220 例（平均観察期間；3.96 年）を対象とし、ROCK、p-ROCK の発現について免疫組織染色を用いて評価した。【結果】浸潤性乳管癌において、ROCK は細胞質に発現しており、67.3% (148/220) に強陽性であった。また活性型の p-ROCK は核に発現しており 46.8% (103/220) に強陽性で、興味深ことに、浸潤部で強発現している特徴があった。正常乳腺組織、線維腺腫、DCIS での発現は亢進していなかった。臨床病理学的検討では、活性型である p-ROCK の発現はリンパ節転移 ($p<0.0001$)、リンパ管侵襲 ($p<0.05$) と有意な相関を認め、p-ROCK 陽性例で有意に予後が不良であった ($p=0.014$)。【考察】活性型 ROCK (p-ROCK) は乳癌の進展、特にリンパ節転移と強く関与し、予後とも強い相関を示した。ROCK 特異的阻害剤の中には既に臨床応用可能な薬剤もある。これらを用いて ROCK 蛋白の活性化を制御することにより乳癌の予後が改善できる可能性があることが明らかとなった。ROCK 特異的阻害剤は今後の乳癌薬物治療における新たな分子標的として期待できる

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2008 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：臨床研究

科研費の分科・細目：乳癌

キーワード：乳癌 リンパ節転移 R h o -kinase (ROCK)

1. 研究開始当初の背景

(1) 低分子量 G 蛋白質である Rho は、細胞運動能、接着性を制御する重要な因子であり、さらに Rho の主な標的蛋白として、ROCK (Rho 結合キナーゼ) が、癌細胞の浸潤、転移などに関与することが示されている。癌細胞においては、アクトミオシン系を介したストレスファイバーの誘導など、主に運動調節機構に重要な役割を果たしている (Cell 1997, Science 1998) (図)。

また Rho-kinase dominant-negative form の遺伝子導入により癌細胞の悪性化・形態変化が完全に抑制され、ROCK 特異的阻害剤により、in vivo においても浸潤・転移が抑制されたとする報告もある (Nature Med 1999)。また、乳癌細胞においては、ROCK は癌細胞の伸展や遊走に関与している事が報告されている (J Biol Chem 2002, Cancer Res 2006)。

(2) 我々の教室では、これまで当院循環器内科および旭化成ファーマとの共同研究により、Rho-kinase (ROCK) に着目し、多くの疾患の機序解明や新しい治療法に関する研究を報告してきた (J Cardiovasc Pharmacol 2002, Circulation. 2002, J Am Coll Cardiol. 2003, Circ Res. 2003, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004, Circ Res. 2004, Am J Cardiovasc Drugs. 2005)。特に、我々は肝臓移植における移植肝の肝冷保存後再灌流傷害の機序を解明し、その制御のため ROCK が重要な働きを行うことを明らかにした (Transplantation. 2004,)。しかしながら、乳癌における Rho/ROCK の生物学的特性は未だ明らかではなく、乳癌治療におい

て ROCK 阻害剤を用いた新しい治療法の開発研究の報告はない。

2. 研究の目的

本研究では、乳癌臨床検体を用いて、乳癌における Rho/ROCK の生物学的特性や機序について明らかにするとともに、ROCK 特異的阻害剤が乳癌治療薬として臨床応用可能な新たな分子標的薬となり得ることを in vitro, in vivo の実験系にて明らかにし、乳癌に対する新規治療法の開発を目指すことを目的とする。

3. 研究の方法

ヒト乳癌組織における p-ROCK の発現状況、リンパ節転移、予後等との相関関係についての検討 (臨床応用への可能性の検討)

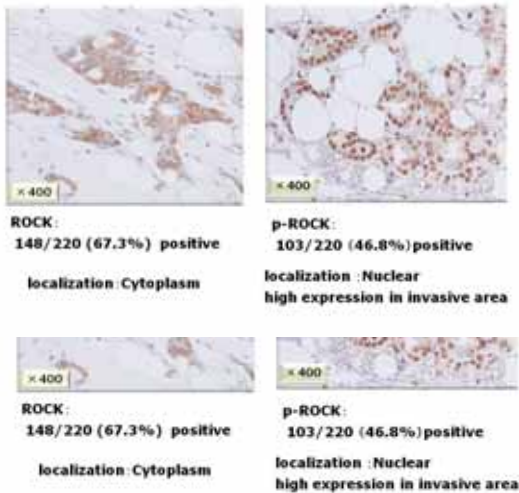
1. 乳癌症例における Rho-ROCK の関与

RT-PCR, 免疫組織染色にて RhoA, p-ROCK, p-MLC の発現を検討する

2. 乳癌症例における Rho, ROCK 発現の生物学的特性の証明

ROCK 発現と臨床病理学的因子、ホルモン・HER2 受容体、治療効果、予後との相関関係を検討する。

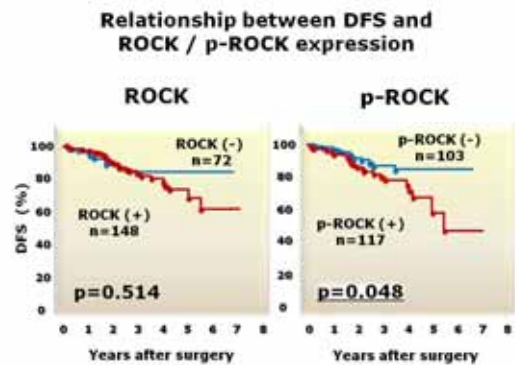
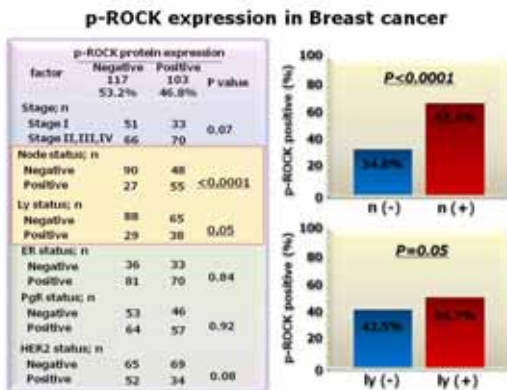
4. 研究成果
2000～2006年の原発性乳癌手術症例 231例



また活性型の p-ROCK は核に発現しており 46.8% (103/220) に強陽性で、興味深ことに、浸潤部で強発現している特徴があった。



正常乳腺組織、線維腺腫、DCISでの発現は亢進していなかった。臨床病理学的検討では、活性型である p-ROCK の発現はリンパ節転移 ($p < 0.0001$)、リンパ管侵襲 ($p < 0.05$) と有意な相関を認め、p-ROCK 陽性例で有意に予後が不良であった ($p = 0.014$)。



5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計3件)

Shiotani S. et al.

「Phosphorylated Rho-kinase (ROCK) as a Novel Therapeutic Target in Treatment of Breast Cancer.」

American Society Of Clinical Oncology (ASCO)

May 30~June 3, 2008. Chicago, USA

塩谷聡子 他

乳癌薬物治療における新たな分子標的としての Rho-kinase の可能性

第46回日本癌治療学会総会 シンポジウム

2008年10月30-11月1日

名古屋国際会議場

塩谷聡子 他

乳癌における ROCK (Rho-kinase) 蛋白の発現と分子標的治療の可能性

第16回日本乳癌学会

2008年9月26-27日

大阪国際会議場

6 . 研究組織

(1)研究代表者

定永 倫明 (SADANAGA NORIAKI)
九州大学・医学研究院・非常勤講師
研究者番号：20304826

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：