

特別講演



化学療法抵抗性 HER2 陰性乳癌の新規治療法の開発

谷山 義明

大阪大学大学院医学系研究科 先端分子治療学



乳癌の治療成績は近年向上しているが、化学療法抵抗性を示す症例は少なからず存在し世界的問題となっている。その主要原因の一つと考えられているのが上皮間葉転換（EMT: endothelial mesenchymal transition）である。化学療法は癌細胞の壊死を誘導し原発巣縮小効果を有するが、一方で癌細胞の一部は細胞死を回避するため EMT を介して化学療法抵抗性を獲得するのである。我々はその原因を探索するために 1000 人以上の悪性腫瘍症例から得られた組織を用いて複数の間葉系マーカーと最も相関する因子を網羅的に探索しペリオスチン（POSTN）遺伝子を見出した。癌の中でも 3 つの標的受容体を持たない TNBC 症例ではペリオスチンの発現の有無にて予後が有意に異なることも報告している。

一方、POSTN 遺伝子は 23 個のエクソンにより構成されるが、C 末端のエクソンの 17 または 21 の脱落の有無で主に 4 つの選択的スプライシングバリエント（PN1-4）が発生する。生理的状態では 17 や 21 のない生理的 POSTN（PN4）がほぼドミナントに発現されるが、癌などの病態ではエクソンが残存し病的 POSTN（PN1-3）が発現する。我々は抗がん剤によって EMT を誘導するモデルでエクソン 21 が高発現することを見出し、この部位を抗原とした中和抗体によって上記 EMT が抑制できることを報告している。また、POSTN はマトリックス蛋白質の中でも matricellular protein に分類されるが、POSTN エクソン 21 が複数のタンパク質と結合し下流のシグナルを活性化し、中和抗体によって著明に抑制されることを確認している。

今回予定している日本・米国での臨床試験 Phase I/IIa は HER2 陰性乳癌・転移再発症例を対象として既存の化学療法と併用して病的 POSTN 中和抗体の安全性・有効性を確認したいと考えている。

略歴

1993 年 東北大学医学部卒業
1994 年 桜橋渡辺病院・循環器内科医員
2000 年 米国タフツ大学医学部 St. Elizabeth's Medical Center・Cardiovascular Research 研究員
2001 年 米国ボストン大学医学部・Medical Center・分子心臓病学研究員
2002 年 大阪大学大学院医学系研究科・臨床医遺伝子治療学・助手（加齢医学講座兼任）
2007 年 大阪大学大学院医学系研究科・臨床医遺伝子治療学・准教授（老年・総合内科兼任）
2017 年 ペリオセラピア株式会社・代表取締役、大阪大学医学部・招聘教授（老年・総合内科兼任）
2022 年 大阪大学大学院医学系研究科・先端分子治療学・特任教授