

報道解禁日時

ラジオ・テレビ・WEB：平成19年11月8日（木）午後2時

新聞：平成19年11月8日付け夕刊（午後2時以降発行）



九州大学

九州大学広報室

〒812-8581 福岡市東区箱崎 6-10-1

TEL：092-642-2106 FAX：092-642-2113

MAIL：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

URL：<http://www.kyushu-u.ac.jp/>

**PRESS RELEASE** (2007/11/02)

癌治療に新たな光 —多彩な抗癌作用をもつ酵素を発見—  
「Cathepsin E prevents tumor growth and metastasis by catalyzing  
the proteolytic release of soluble tumor necrosis factor-related apoptosis  
ligand from tumor cell surface」

**概 要**

大学院歯学研究院歯学部門の山本 健二教授らの研究グループは、カテプシンEというタンパク質分解酵素が癌細胞の増殖・転移を抑える機能をもつことを発見しました。この抗癌作用は、カテプシンEが癌細胞表面から TRAIL というアポトーシス誘導分子を特異的に切断遊離し、正常細胞にはまったく影響を与えない形で癌細胞をアポトーシスに誘導すること、また、腫瘍部位へのマクロファージの浸潤や活性化を促進すること等によって発現していることが解明できました。これらの知見は、カテプシンEをターゲットとした新たな癌治療法の開発に有用であると考えられます。

今回の研究成果は、米国「American Association for Cancer Research」の電子版 (<http://cancerres.aacrjournals.org/> : 11月15日付) に掲載されます。

**■ 背 景**

抗癌剤による癌化学療法は近年目覚ましい進歩を遂げていますが、抗癌剤耐性の癌細胞の存在が依然として大きな問題となっています。しかも、現行の多くの抗癌剤は癌細胞と正常細胞に対する影響において質的な差異が少ないため、効果の強いものほど副作用が強く、多くの癌においてその効果は必ずしも満足できるものではありません。したがって、安全で有効性の高い抗癌剤は世界的にもニーズが高く、その開発が切望されています。

タンパク質分解酵素はペプチド結合を不可逆的に切断する酵素で、多彩な細胞機能を担っています。これらの酵素は癌の増殖・浸潤・転移といった様々なプロセスにも関与し、その多くが癌化を促進する悪玉因子として側面をもっています。カテプシンEは免疫系細胞に多く発現しているタンパク質分解酵素で生体防御系との関係が強く示唆されてきました。

**■ 内 容**

各種のヒト前立腺癌細胞を用いた *in vitro* の実験系において、カテプシンEは正常細胞にはまったく影響することなく癌細胞を濃度依存的にアポトーシスに誘導しました。これは、本酵素が癌細胞表面から TRAIL というアポトーシス誘導分子を特異的に切断遊離し、これが癌細胞表面のデス受容体に結合して生じることが分かりました。

ヒト癌細胞を移植したヌードマウスを用いた *in vivo* の実験系においても、カテプシンEが癌細胞を特異的にアポトーシスに誘導し、癌の増殖を抑えることが確認されました。さらに、カテプシンE遺伝子を改変したマウスを用いた *in vivo* の実験系から、本酵素の発現量は、癌細胞を移植した動物の生存率、アポトーシスを起こした癌細胞数、腫瘍部位に浸潤してきた活性化マクロファージやリンパ球の数、癌細胞の肺転移の抑制率と正の相関していることが分かりました。これらの結果から、カテプシンEが TRAIL を介した癌細胞特異的アポトーシス誘導能や癌浸潤性マクロファージ等の細胞障害活性促進等を介して、癌の増殖・転移を強く抑制していることが明らかになりました。これらの知見は、カテプシンEやその発現を増加させる薬剤が、癌治療に対する毒性の少ない新たな治療薬になり得る可能性を示唆したものとして注目されます。

## ■ 効 果・今後の展開

本研究は、カテプシンEの抗癌作用を初めて明らかにしたもので、本酵素とその標的分子をターゲットとする有効かつ癌細胞特異的な治療法の開発に向けて新たな道を拓くものであると考えます。

カテプシンEは、*in vitro* および *in vivo* のいずれにおいても、正常細胞には殆ど毒性を示さず、癌細胞のみをアポトーシスに誘導すること、カテプシンEを過剰発現した動物は癌の増殖・転移に抵抗性を示すこと、また腫瘍部位へのマクロファージの浸潤や活性化を促進すること等、多彩な機構によって癌の増殖・転移を抑制することが明らかになりました。したがって、カテプシンEやこの発現を誘導するような薬剤は、次世代の有効な癌特異的治療薬となり得るものと期待されます。また、本酵素を臨床応用されている抗癌剤と併用することによって抗癌作用の相乗効果が得られること、またこれによって抗癌剤の使用量を格段に減らすことが可能となること等、癌の治療や予後の管理においても新たな展開を生み出すことが期待されます。

現在、創薬ベンチャーである株式会社ジェナシス（代表取締役 小林利克）との共同研究プロジェクトによって医薬品開発が進行中です。

### 【用語解説】

**TRAIL** : tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand

アポトーシス：細胞死の様式の一つ。核の断片化や小体形成を起こし、最終的には貪食細胞で除去される。

*In vitro* : 試験管内（生体外）

*In vivo* : 生体内

デス受容体：DR4 や DR5 と呼ばれる受容体で **TRAIL** が結合すると細胞死シグナルを細胞内へ伝達する。

### 【お問い合わせ】

九州大学大学院歯学研究院歯学部門 教授 山本 健二

電話：092-642-6337

FAX：092-642-6342

Mail：kyama@dent.kyushu-u.ac.jp