

奨励賞受賞者の横顔紹介

受賞年度【領域】： 2025 年度【基礎】

受賞者氏名（所属先）：柴田智博（横浜市立大学大学院医学研究科 薬理学）

受賞課題：難治性がんの薬剤耐性克服を目指した画期的治療法の創出研究



【研究内容紹介】

これまでに、難治性がんの薬剤耐性克服を目指した新規治療法の創出を目的とし、がん細胞自身の特性及び腫瘍微小環境の 2 つの側面に着目して研究を行ってきました。その中で特に、乳癌の薬剤耐性に着目し、検討を行ってきました。ER α 陽性の乳癌に対しては ER α を標的とした内分泌治療薬が用いられますが、内分泌治療薬による治療の継続により耐性がんが出現することが大きな問題です。そこで、我々が樹立した内分泌治療耐性乳癌細胞の解析を行い、耐性メカニズムの解明を目指し検討を行いました。① その結果、耐性細胞において、乳癌のオンコプロテインである Y ボックス結合タンパク質-1 (YB-1) のリン酸化が亢進しており、リン酸化 YB-1 が内分泌治療耐性を誘導することを明らかにしました [図]。同時に、YB-1 リン酸化阻害薬が内分泌治療耐性克服に繋がることを見出しました。さらに、ER α が発現していないトリプルネガティブ乳癌 (TNBC) においても、他のサブタイプと比較しリン酸化 YB-1 発現が亢進しており、YB-1 リン酸化阻害薬が有用であることを示しました [図] (Shibata et al., *Mol Cancer Ther*, 2020)。② また、内分泌治療耐性乳癌細胞において ER α 発現が低下しており、ER α 発現減少メカニズムに関して、YB-1 が ER α に結合することで ER α のプロテアソームでの分解を促進することを明らかにしました (Shibata et al., *Cancer Res*, 2017)。臨床検体を用いた検討においても YB-1 が ER α と負の相関を示すことを見出しています。③ 耐性乳癌細胞株及び胃癌細胞株を用いた検討で YB-1 が増殖因子受容体の一つである HER2 発現を転写レベルで制御することを明らかにしました (Shibata et al., *Mol Cancer Ther*, 2013)。TCGA データベースを用いたバイオインフォマティクス解析により、乳癌の悪性化と治療耐性に YB-1 と YB-1 により制御を受ける因子が関連することを明らかにしています (Kuwano, Shibata et al., *Cancer Sci*, 2019)。④ 近年、卵巣癌においても YB-1 が卵巣癌の細胞周期・細胞増殖関連遺伝子発現を制御することで悪性進展を促進するメカニズムを報告しました (*Sci Rep*, 2024)。⑤ また、最近、甲状腺癌細胞株を用いマルチキナーゼ阻害薬であるレンバチニブに対する耐性細胞を樹立し検討を行った結果、増殖因子受容体 EGFR の発現増加がレンバチニブ耐性を誘導することも明らかにしています (Ohno, Shibata et al., *Cancer Sci*, 2022)。

以上のように、乳癌、卵巣癌、胃癌、甲状腺癌の薬剤耐性メカニズムの解明と耐性克服を目指して研究を行い、YB-1 や増殖因子受容体ファミリータンパクが治療耐性に深く関わることを明らかにしており、これらを標的とした薬剤が耐性克服に有用であると期待されます。

HP : <https://researchmap.jp/sbttmhr>

図 乳癌患者の予後と耐性獲得へのYB-1の関与－YB-1の臨床的意義に関する研究成果

