

〈2〉乳癌における新規癌抑制遺伝子 CHFR(checkpoint with forkhead and ring finger domains) の機能解明と診断・治療への応用

札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所ゲノム医科学部門 鹿島 理沙

CHFR は M 期の prometaphase で機能するユニークなチェックポイントであり、乳癌において DNA メチル化により高頻度に不活性化されていること、Chfr ノックアウトマウスが発癌感受性であることから重要な新規癌抑制遺伝子であると考えられている。我々は CHFR の発現とタキサン系抗癌剤抵抗性に相関関係があることを見出したが (1)、CHFR の機能及び制御機構に関して不明の点が多く残されたままであった。本研究では、CHFR の機能解明と臨床応用を目的として新規結合分子を探索し、その結果、PARP-1(poly[ADP-ribose] polymerase-1)を同定、その相互作用解析から CHFR による細胞周期制御機構を解明、さらに新規癌治療法を提唱するに至った (2)。

免疫沈降 - 質量分析法により同定された CHFR と PARP-1 の結合は、*in vitro* 及び *in vivo* においても確認され、PARP-1 の自己ポリ ADP リボシル化修飾により制御されるものであった。また、微小管ストレスに応答し、CHFR は PARP-1 をポリユビキチン化/分解することで細胞周期制御に関与していることが明らかとなった。さらに、PARP-1 のポリ ADP リボシル化活性を阻害することにより、CHFR の機能を制御し抗癌剤抵抗性改善につながることも見出された。PARP 阻害剤は現在、最も有力な抗癌剤候補として注目され、乳癌患者を対象とした Phase III で有効性が報告されている。本研究から、CHFR 依存的にタキサン系抗癌剤に抵抗性を示す乳癌細胞に、PARP 阻害剤を併用することで有意に細胞死を誘導できるという新規治療法の可能性が示された。

本研究は、ブラックボックスであった CHFR の機能と制御の分子機構、さらに、タキサン系抗癌剤や PARP 阻害剤に対する乳癌細胞の応答機構解明の突破口を開いたものである。

参考文献

1. Minoru Toyota, Yasushi Sasaki, Ayumi Satoh, Kazuhiro Ogi, Takefumi Kikuchi, Hiromu Suzuki, Hiroaki Mita, Nobuyuki Tanaka, Fumio Itoh, Jean-Pierre J. Issa, Kam-Wing Jair, Kornel E. Schuebel, Kohzoh Imai, Takashi Tokino. Epigenetic inactivation of CHFR in human tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100(13), 7818-23, 2003.
2. Lisa Kashima, Masashi Idogawa, Hiroaki Mita, Miki Shitashige, Tesshi Yamada, Kazuhiro Ogi, Hiromu Suzuki, Minoru Toyota, Yasushi Sasaki and Takashi Tokino. CHFR regulates the mitotic checkpoint by targeting PARP-1 protein for ubiquitination and degradation. *The Journal of Biological Chemistry*, 287(16), 12975-84, 2012.