

助成研究発表

〈1〉 癌治療薬の新規分子標的同定をめざした女性生殖系癌に特異的なエストロゲン応答性遺伝子の網羅的単離とその機能解析

池田 和博

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター遺伝子情報制御部門

子宮癌や乳癌の発生、増殖には女性ホルモンであるエストロゲンが深く関与していると考えられており、実際、これらの癌の半数以上はエストロゲン受容体陽性でエストロゲン依存性の増殖を示す。一方、乳癌の治療に用いられる抗エストロゲン製剤(タモキシフェン)は子宮に対してはアゴニストとして働き、子宮内膜癌の発症率を増加させることが問題となっている。すなわち、乳癌と子宮癌とはエストロゲン応答機構が異なることを示唆している。本研究は、これらのそれぞれの癌に特異的なエストロゲン応答遺伝子を解析して女性生殖器系の癌の発生、増殖のメカニズムを明らかにし、子宮癌や乳癌の治療における新たなアプローチを提供する目的で行われた。

申請者らは、ゲノム結合部位クローニング法を用いて独自の新しいエストロゲン応答遺伝子を複数単離している。エストロゲン依存性の乳癌細胞の増殖に関与する *efp* や逆に増殖を抑制する *EBAG9* などがクローニングされている。これらの遺伝子を含めた新規のエストロゲン標的の候補遺伝子の発現を乳癌細胞株である *MCF-7* ならびに子宮内膜癌細胞である *Ishikawa* を用いてその発現と、エストロゲンならびにタモキシフェンによる誘導をRNAレベルで解析した。その結果、複数の遺伝子が *MCF-7* ならびに *Ishikawa* 細胞でエストロゲンの標的遺伝子となりうる事が明らかとなった。さらに、タモキシフェンによっては *Ishikawa* 細胞でのみ誘導される遺伝子の存在が明らかとなり、抗エストロゲン剤(SERM)の組織特異的な分子作用機構を解析する上で重要な示唆を与えられた。また、新規のエストロゲン応答遺伝子の実際の子宮癌組織や乳癌組織での発現を確認しており、これらの因子が癌の悪性度や予後との関係ならびに診断や治療の際の新たな標的分子として有用であることが示された。

参考文献

1. Fujita M., Ikeda K., et al. Estrogen activates cyclin dependent kinase 4 and 6 (Cdk4/6) through induction of cyclins D in rat primary osteoblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 299:222-228,2002.