

〈4〉 エストロゲン応答遺伝子Efp/TRIM25とそのファミリー蛋白質を介した乳癌、子宮癌、性感染症の発症メカニズムの探索

東京大学大学院医学系研究科抗加齢学講座 浦野 友彦

乳癌や子宮癌ならびにウイルス感染に伴う性感染症は女性の健康をおびやかす重要な疾患である。これら疾患はエストロゲンやインターフェロンによりその発症が制御されている。我々はエストロゲン応答遺伝子Efp/TRIM25が基質蛋白に対するユビキチン化活性を誘導することで細胞周期やインターフェロン産生を制御し、乳癌の発症やRNAウイルス感染を制御することを世界に先駆けて見出した。申請者らはEfpの研究でえられた知見をさらに発展すべく、その下流シグナル伝達ネットワークを同定することを目的として研究を展開した。Efpの基質タンパクとして今までにRIG-I、14-3-3 σ 、エストロゲン受容体(ER)が同定されている。その中で我々はERの下流シグナルに注目した。特にERのnon-genomic actionと呼ばれる、細胞膜におけるERの機能を探索した。その結果ERは細胞膜においてHDAC6とtubulinと会合し、tubulinの脱アセチル化を誘導し、癌細胞の輸送能を亢進させる分子機構を新たに見出した。

EfpはTRIMファミリー蛋白群に分類される。同ファミリーは現在までにヒトにおいて70種類程度知られ、申請者が同定したEfp以外のTRIM蛋白もユビキチン化活性を有することが近年明らかにされつつある。我々はTRIM蛋白の一つであるterf/TRIM17がヒトやマウスの精巣において高発現することとユビキチン活性を有することを見出した。さらにTRIM蛋白の一つであるTRIM44はterfと結合し、terfの機能を制御することを見出した。

今後、TRIM蛋白とその基質蛋白ネットワークを明らかにすることでリプロダクティブ・エイジ及び高・老年期の女性に発症する各種疾患に関する病態の新規発症機構解明ならびに新規治療標的の同定といった臨床応用が期待される。

参考文献

- 1 . Azuma K, Ueno T, Horie-Inoue K, Hayashi SI, Sakai R, Ouchi Y, Inoue S. Association of Estrogen Receptor α and Histone Deacetylase 6 Causes Rapid Deacetylation of Tublin in Breast Cancer Cells. *Cancer Res.* (in press)
- 2 . Urano T, Shiraki M, Usui T, Sasaki N, Ouchi Y, Inoue S. Bone mass effects of a Smad6 gene polymorphism in japanese postmenopausal women. *J. Bone Miner. Metab.*
- 3 . Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Xiaoqiang L, Ogushi T, Muramatsu M, Ouchi Y, Kitamura T, Homma Y, Inoue S. Estrogen receptor-binding fragment -associated gene 9 expression and its clinical significance in human testicular cancer. *Int. J. Urol*, 16:329-332, 2009.
- 4 . Takayama K, Tsutsumi S, Suzuki T, Horie-Inoue K, Kaneshiro K, Fujimuta T, Kumagai J, Urano T, Sasaki Y, Shirahige K, Sasano H, Takahashi S, Kitamura T, Ouchi Y, Aburatani H, Inoue S. Amyloid precursor protein is a primary androgen target gene that promotes prostate cancer growth. *Cancer Res*, 69:137-142, 2009.
- 5 . Kumagai J, Urano T, Ogushi T, Takahashi S, Horie-Inoue K, Fujimura T, Azuma K, Muramatsu M, Ouchi Y, Kitamura T, Inoue S. EBAG9 is a tumor-promoting and prognostic factor for bladder cancer. *Int. J. Cancer* 124:799-805, 2009.
- 6 . Takayama K, Horie-Inoue K, Ikeda K, Urano T, Murakami K, Hayashizaki Y, Ouchi Y, Inoue S. FOXP1 is an androgen-responsive transcription factor that negatively regulates androgen receptor signaling in prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 374:388-393, 2008.