

〈10〉 難治性乳癌における転写因子NF κ B恒常的活性化の分子機構と癌悪性化における役割の解析

東京大学医科学研究所分子発癌分野 山口 憲孝

転写因子NF κ Bは、乳癌を始めとする様々な癌細胞において恒常的に活性化し、細胞増殖や転移・浸潤、血管新生などに関わる様々な遺伝子の発現を誘導して癌の悪性化をもたらす。従ってNF κ Bは抗癌剤の格好の標的であるが、NF κ B阻害剤の開発は難航していること、およびNF κ Bは感染防御や骨代謝制御などの多様な生理機能を有することから、癌細胞においてNF κ B恒常的活性化を導く上流のタンパク質や癌の悪性化に関わる標的遺伝子に対する阻害剤の開発が必要とされている。

これまでに我々は、ヒト乳癌細胞株35種を収集してそれぞれのNF κ B活性をゲルシフト法にて測定し8種のNF κ B恒常的活性化株を同定した。その結果、これらのNF κ B恒常的活性化株は、内分泌療法やハーセプチン療法といった既存の治療法に耐性を有するbasal-likeサブタイプであることが判明した。これらの株にNF κ B抑制タンパク質のI κ B α を強制発現すると細胞増殖が抑制されたことから、NF κ Bはこれらの増殖に必要であることが示された。さらに、これらの株の遺伝子発現情報をもとにNF κ B恒常的活性化の上流因子を探索し、NF κ B活性化を導くタンパク質キナーゼであるNF κ B-inducing kinase (NIK)が高発現し恒常的活性化の一因となっていることを明らかにした。次に、basal-like乳癌細胞は乳癌幹細胞様の細胞を多く含むことが報告されていたことから、NF κ Bと乳癌幹細胞の関連について解析した。その結果、NF κ B活性化因子や抑制因子の発現によりNF κ B活性化を調節すると、乳癌幹細胞も同様に増減することがわかった。以上の結果より、basal-likeサブタイプ乳癌において、NF κ Bは恒常的に活性化し細胞増殖や癌幹細胞の維持に寄与しており、この乳癌の治療標的になることが示唆された。

参考文献

1. Yamamoto M, Yamaguchi N, Inoue J. et al. Epigenetic alteration of the NF- κ B-inducing kinase (NIK) gene is involved in enhanced NIK expression in basal-like breast cancer. Cancer Science, 101: 2391-2397, 2010.