

ID No.	116
研究課題名	乳癌における新規エストロゲン受容体活性化制御機構の解明と新規創薬の開発
研究代表者	片桐 豊雅 (徳島大学・教授)
研究組織 受入教員 研究分担者	宮野 悟 (東京大学医科学研究所・教授) 吉丸 哲郎 (徳島大学・助教) 井元 清哉 (東京大学医科学研究所・准教授) 山口 類 (東京大学医科学研究所・講師)
研究報告書	
本年度は下記の件について、検討を行った。 1) これまでの結果から、我々が開発した ERAP1-PHB2 結合阻害ペプチド (ERAP1-peptide) は、ER 陽性細胞においてエストロゲン依存性の ER ゲノム的活性化機構と非ゲノム的活性化経路を抑制することを証明した。しかし、これまでは既知の ER 活性化経路への影響に関してのみを着目していたが、ゲノムワイドにどのような遺伝子、タンパク質の発現に影響するかは不明であった。そこで乳がん細胞株 MCF-7 にエストロゲンおよび ERAP1-peptide 投与後の mRNA およびタンパク質の発現マイクロアレイ解析にて調べた。MCF-7 細胞を ERAP1-peptide で処理後の細胞を回収し、実験に供試した。共同研究者である宮野悟教授、井元清哉准教授および山口類講師によるシステムバイオロジー解析の結果、興味深いことに、ERAP1-peptide 投与により、エストロゲン投与時の発現変動に比較して、転写産物の発現の有意な減少がゲノムワイドに認められた。さらに ERAP1-peptide 処理わずか 1 時間により、既知のエストロゲン応答遺伝子や ER 標的遺伝子をはじめ、これまでに報告ない多くの遺伝子の発現が抑制されており、その機能は多岐に渡っていることがわかった (投稿中)。以上の結果から、PHB2 の抑制機能を誘導できる ERAP1-peptide 投与は既知の E2 シグナル経路に加えて、未知の E2 シグナル経路の抑制することがわかった。 2) TAM 耐性 MCF-7 乳癌細胞株(MCF-7-TAM)に、タモキシフェン存在下において、エストロゲンおよび ERAP1-peptide を投与したところ、顕著な細胞増殖抑制効果が認められた。次に、ERAP1-peptide 投与後 3 時間毎に 24 時間まで投与し、その後細胞を回収した。現在、回収した細胞から RNA および蛋白質を抽出し、マイクロアレイ解析を行っており、今後 ERAP1-peptide 投与によって発現変動する遺伝子を網羅的に同定する。	
成果発表 <論文>	
Komatsu M, Yoshimaru T, Matsuo T, Kiyotani, K, Miyoshi Y, Tanahashi T, Rokutan K, Yamaguchi R, Saito A, Miyano S, Nakamura Y, Sasa M, Shimada M, <u>Katagiri T</u> *. Molecular features of triple negative breast cancers by genome-wide gene expression profiling analysis. <i>Int J Oncol</i> . 2013; 42:478-506. (*Corresponding author).	