

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 (徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター・教授)
研究組織	
受入教員	宮野 悟 (東京大学医科学研究所・教授)
研究分担者	吉丸 哲郎 (徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター・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	<p>本研究期間にて、ERAP1 遺伝子は E2 依存性に発現亢進し、その発現は抗エストロゲン剤であるタモキシフェンによって抑制されることを明らかにした。さらに、ERE レポーターアッセイおよび抗 ER<math>\alpha</math> 抗体を用いた ChIP アッセイにより、ERAP1 遺伝子のイントロン 1 に保存されている ERE (estrogen responsible element、E2 応答性配列) への ER<math>\alpha</math> の直接的な結合を介して、ERAP1 遺伝子が転写活性化されることを証明した。このことから、ERAP1 は ER<math>\alpha</math> の標的遺伝子の 1 つであり、E2 依存的に ER<math>\alpha</math> の活性化が誘導されるとその発現が亢進される、正のフィードバック機構により制御されていることを証明した。</p> <p>続いて、我々は ERAP1-PHB2 結合阻害ペプチド (ERAP1-peptide) による ERAP1-PHB2 結合阻害が ER 陽性細胞のエストロゲン依存性の ER ゲノムの活性化機構と非ゲノムの活性化経路を抑制することを証明した。さらに、ERAP1-peptide による ER ゲノムの活性化機構の抑制の結果、上述の ER<math>\alpha</math> の標的遺伝子の 1 つであることが証明された ERAP1 自身の発現を抑制することで、細胞質に局在する ERAP1 タンパク質の減弱を導き、その結果、ERAP1 に拘束されていた PHB2 がより解放され、その結果、ER ゲノムの活性化機構と非ゲノムの活性化経路の抑制を促進すること証明した。</p> <p>また、タモキシフェン耐性乳癌細胞株における ERAP1-peptide の顕著な細胞増殖抑制効果も明らかにした。以上より、ERAP1 は ER 陽性乳癌細胞における新たなエストロゲンシグナル制御分子として必須の役割を担い、さらに ERAP1-peptide による ERAP1-PHB2 結合阻害が ER 陽性乳癌における既存の内分泌療法とは異なる新たな治療薬となることが示唆された (Nature Communications 2003)。</p>