

ゲノム DNA の立体構造から見た乳がん細胞の弱点

- 再発乳がんの治療に新たな道 -

乳がんの約 7 割は、女性ホルモンのエストロゲンと結合してがんを増殖させるエストロゲン受容体 (ER) を多く生産する ER 陽性型です。そのため、エストロゲンの作用を抑える内分泌療法が効果的ですが、治療中に細胞の中で遺伝子の使われ方が変遷することがあり、その効果がなくなり再発することが問題です。これを解決するために、がんのゲノム DNA の性質、特に立体的な構造を詳細に理解して再発乳がんの特性を読み解くことは、世界的にもまだ新しく、重要な取り組みです。

がん研究会の斉藤典子らの研究グループは、熊本大学、九州大学、理化学研究所らとの共同研究により、長期の内分泌療法中に治療が効かなくなり、再発した乳がんのモデル細胞にて、タンパク質をつくらない非コード RNA 分子であるエレノアの役割を調べました。その結果、エレノアは、細胞が死ぬために使う FOXO3 遺伝子と増殖のために使う ESR1 遺伝子 (ER をつくるための遺伝子) を立体的に近づけて、どちらも使われるようにしているという、一見相反する現象を明らかにしました。

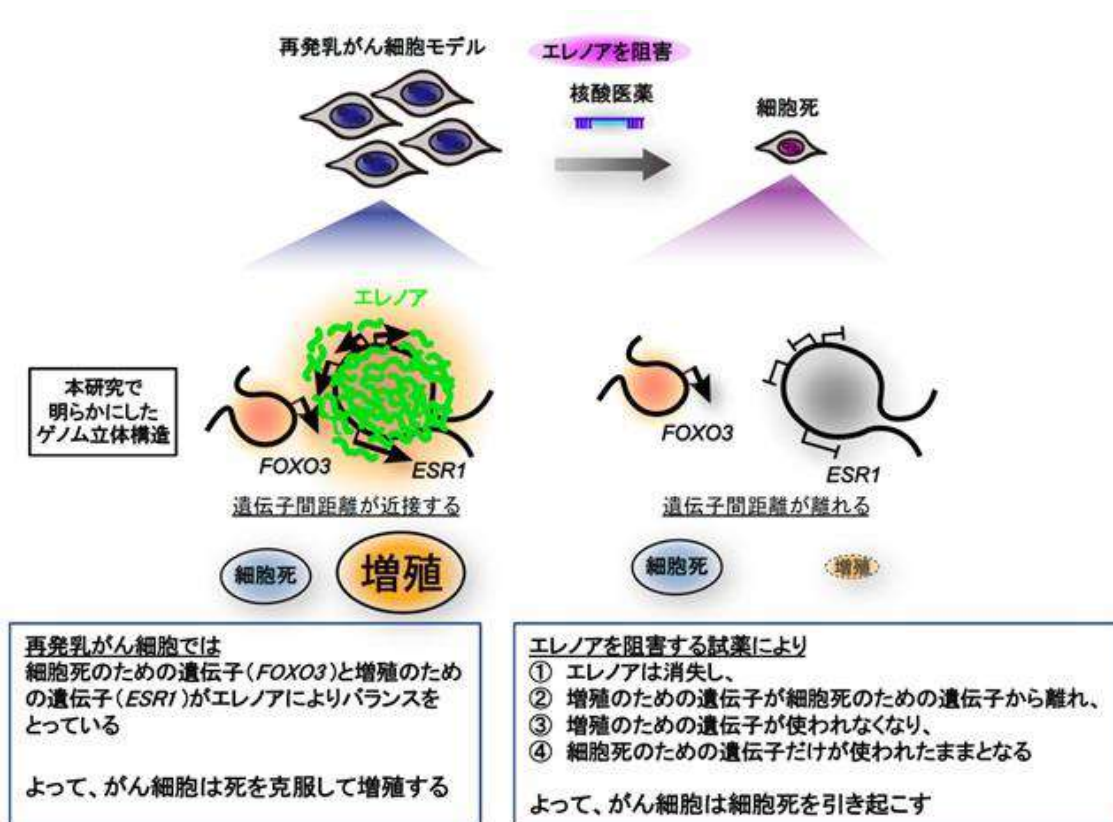


図 1 がん細胞が増殖してほかの細胞を死なす

エレノアを消失させると、近接していた遺伝子同士が離れ、**ESR1** 遺伝子は細胞内で使われなくなりました。その一方で、**FOXO3** 遺伝子は使われたままとなり、その結果、細胞死が誘導されました。これらの結果は、がん細胞が治療環境をかいくぐって増殖するためには、エレノアを使ってゲノムの立体構造を変換し、遺伝子の使い方を変えて細胞死を克服する、という再発乳がんまで知られていなかった新しい仕組みを示します。

エレノアをターゲットにした核酸医薬やレスベラトロールは、遺伝子の使われ方のバランスを崩してがん細胞を死の方向に導くため、再発乳がんの治療につながる可能性があります。

本研究の成果は、**Nature Publishing Group** オープンアクセス誌 **Nature Communications** に、2019年8月22日付で公開された。

背景と経緯

乳がんは日本人女性の約11人に1人がかかる、女性の部位別罹患率が第1位のがんであり、患者数は増加傾向にあります。乳がんの約7割は、女性ホルモンのエストロゲンと結合してがんの増殖に働くエストロゲン受容体（**ER**）を多く生産する**ER**陽性型です。そのため、エストロゲンの作用を抑える内分泌療法が効果的ですが、治療抵抗性を獲得することで、治療効果がなくなり、再発することが問題です（図2）。

内分泌療法が効かなくなった**ER**陽性乳がんを模した細胞では、タンパク質をつくらない非コードRNA分子であるエレノアが、細胞核内に留まった塊の構造体（エレノアクラウド）をつくり、そこで、**ER**をつくる**ESR1**遺伝子を活性化し、細胞を増殖に導きます。また、再発乳がんモデル細胞に、エストロゲンやその類似薬剤であるレスベラトロールを投与すると、がん細胞が細胞死を引き起こします（図2）。したがって、再発過程で乳がん細胞は、増殖する能力を備えると同時に、細胞死をおこしやすくなる、という脆さも併せ持つようになることが考えられました。そしてこの危うさが治療のヒントになることが期待されましたが、その詳細な仕組みは不明でした。

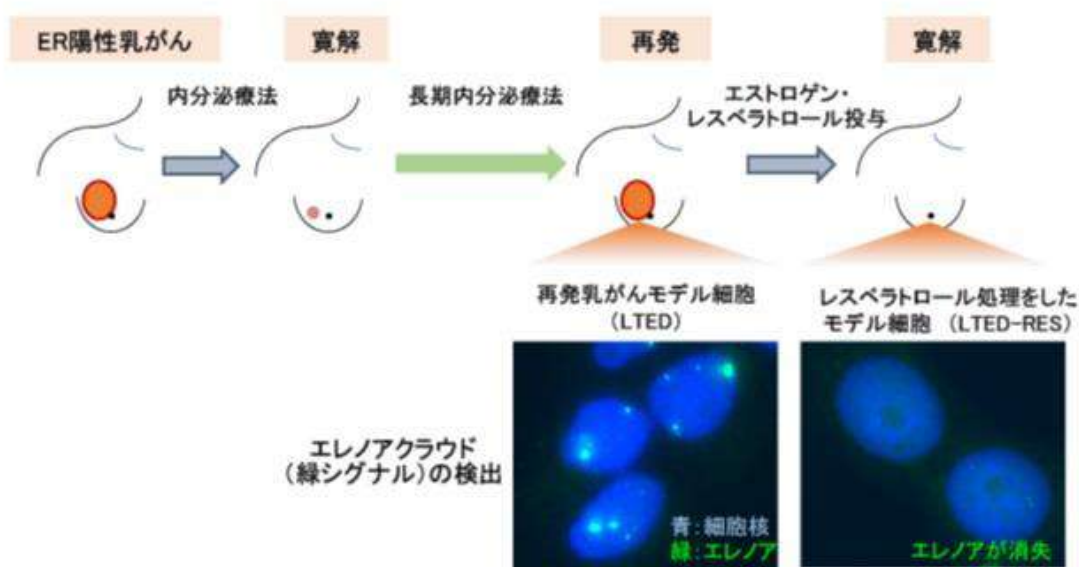


図2 乳がんは再発することが問題です

研究内容

本研究者は、治療が効かなくなった ER 陽性再発乳がんのモデル細胞 (LTED 細胞) を用いて、エレノアを阻害し、染色体コンフォメーション捕捉法を用いてゲノム立体構造を解析し、同時に遺伝子の使われ方を調べる RNA-Seq 解析を行いました。その結果、再発乳がん細胞では、細胞死に関わる FOXO3 遺伝子がさかんに使われており、あたかも細胞は死ぬ準備ができていたようでした。しかし、FOXO3 遺伝子ゲノム領域には、増殖に関わる ESR1 遺伝子ゲノム領域がエレノアにとり囲まれる形で近接し、両者が一緒に活性化していることが分かりました。そこで、エレノアを阻害する薬剤であるレスベラトロールを投与した細胞 (LTED-RES 細胞) を観察したところ、エレノアによって近接していた2つのゲノム領域の距離は不安定となることで離れ、ESR1 遺伝子は使われなくなり、しかし FOXO3 遺伝子は使われたままとなり、その結果、細胞死を引き起こしました (図3)。

同様に、エレノアを標的とした核酸医薬の効果も調べました。核酸医薬の投与は、レスベラトロール処理と同様の効果を認めました。エレノアが消失し、FOXO3 遺伝子と ESR1 遺伝子のゲノム領域間が離れ、細胞は死に誘導されました (図3)。核酸医薬を用いた治療は、現在注目されている次世代の抗がん剤であり、レスベラトロール処理よりも特異的にエレノアを阻害することができるため、副作用などが少ないことが予想されます。このため、今後期待できる治療薬になり得る可能性があります。

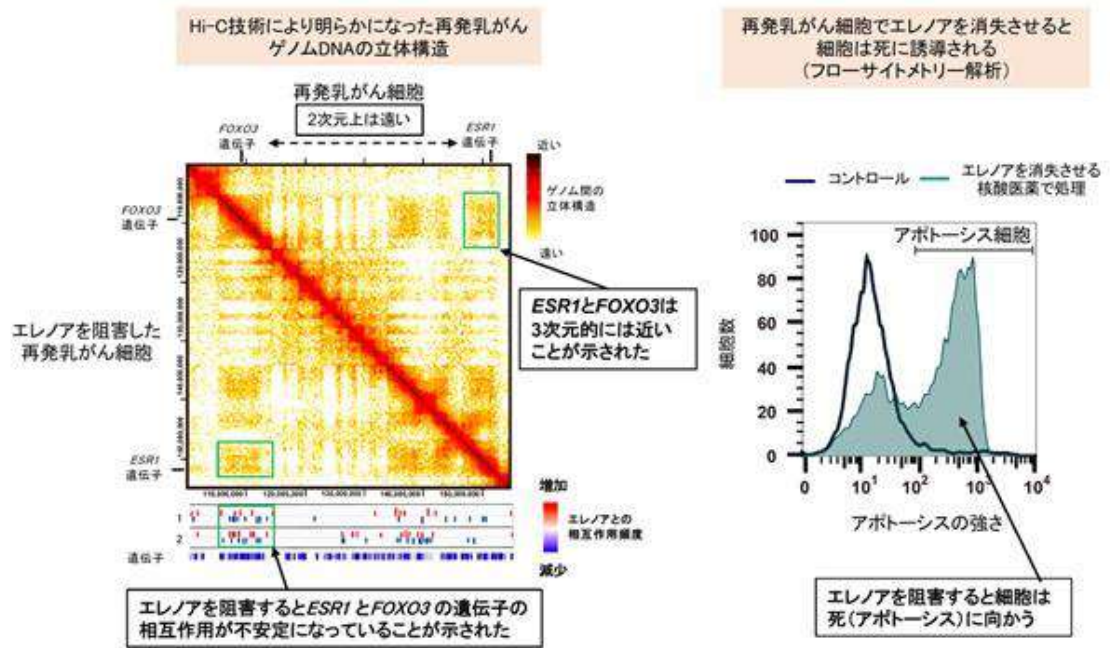


図3 FOXO3 遺伝子と ESR1 遺伝子のゲノム領域間が離開し、細胞は死に誘導された

日文新聞发布全文 <https://www.jfcr.or.jp/laboratory/news/6833.html>

文: JST 客观日本编辑部翻译整理