

学位論文抄録

乳癌細胞におけるヒト *ESR1* 遺伝子座のエピジェネティックな制御機構

(Epigenetic regulation of human *ESR1* gene locus in breast cancer cells)

富田 さおり

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻乳腺・内分泌外科学

指導教員

岩瀬 弘敬 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻乳腺・内分泌外科学

中尾 光善 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻細胞医学

学位論文抄録

【目的】

乳癌組織内のエストロゲンレセプター (ER) α の発現レベルは乳癌の治療選択あるいは予後予測の重要な因子として知られているが、ER α 遺伝子 (*ESR1*) の発現制御機構については不明な点が多い。乳癌組織と ER α 陽性乳癌細胞株を用いて、ヒト *ESR1* 遺伝子座の制御異常のメカニズム、さらにエピジェネティック作用化合物であるレスベラトロールの同遺伝子座に対する効果を明らかにする。

【方法】

原発性乳癌患者 147 名の乳癌組織を対象に、DNA-Fluorescent in situ hybridization (FISH) 法とリアルタイムゲノム PCR 法を用いて *ESR1* 遺伝子増幅の有無を解析した。*ESR1* 遺伝子座の FISH 像をもとに遺伝子増幅群と正常群に分けて、臨床病理学因子との相関関係について検討した。FISH 法で *ESR1* 遺伝子座の蛍光シグナル増強を示す乳癌細胞の分子機序を明らかにするため、ER α 陽性のヒト乳癌細胞株 MCF7、エストロゲン欠乏下で樹立した MCF7-LTED 細胞株 (アロマターゼ阻害薬 (AI) 耐性株に相当) について、*ESR1* 遺伝子のリアルタイム RT-PCR 法、同遺伝子座の FISH 法を用いて調べた。また、これらの細胞株の培地中にレスベラトロールを添加し、その効果を同様の方法で解析した。

【結果】

解析した乳癌症例において、*ESR1* 遺伝子座の FISH 法で Holst らの基準に準じると、22.6%の症例がシグナル増強ありと判定された。シグナル増強例は、ER α 強陽性で、腫瘍径は小さく、リンパ節転移陰性との相関があり、無再発生存率がやや高い傾向にあった。しかし、遺伝子コピー数多型を検出するリアルタイムゲノム PCR で、遺伝子増幅を認めた症例は全症例の 1.4%と結果に乖離がみられた。詳細な解析のために類似の細胞病態を探索したところ、MCF7 細胞株に比べて、MCF7-LTED 細胞株は *ESR1* 遺伝子座の FISH シグナル増強と ER α 高発現があるが、*ESR1* 遺伝子増幅は認めなかった。この FISH シグナル増強は *ESR1* 遺伝子座に特異的であることが判明し、さらには *ESR1* mRNA および同遺伝子座からの新規 RNA の存在が示唆された。興味深いことに、MCF7-LTED 細胞株をレスベラトロール処理することで、FISH シグナルと転写物の発現がともに抑制された。

【考察】

乳癌の組織・細胞で検出される *ESR1* 遺伝子座の FISH シグナル増強と ER α 陽性に関して、同遺伝子増幅の場合、そして、MCF7-LTED 細胞株で見られた *ESR1* 遺伝子座からの過剰な転写物の場合が示唆された。後者の場合は、AI 剤耐性又はこれを獲得する過程の乳癌細胞が考えられ、しかも AI 耐性に関わる本現象はレスベラトロールによって抑制されたことから、該当する乳癌症例では、レスベラトロールが新規の治療候補になる可能性が示唆された。

【結論】

ER α 陽性乳癌が AI 耐性又はこれを獲得する過程で、*ESR1* 遺伝子座の過剰な転写を伴うエピジェネティックな異常が生じることが示唆され、この変化はレスベラトロールで阻害できる可能性が判明した。この新規の機序およびレスベラトロールの効果は、乳癌の新しい診断・治療・予後判定に有意義であると考えられた。