

乳がん細胞における新規エストロゲンシグナル制御機構の解明

～新しいがん抑制因子の不活化機構の発見～

徳島大学先端酵素学研究所の片桐豊雅教授・吉丸哲郎講師らのグループは、乳がん細胞におけるエストロゲンシグナルの新たな制御機構を解明しました。体細胞変異もエピゲノム異常も認められない「がん抑制因子」の新たな不活化機構を明らかにしたものです。この解明から新たながん治療薬の開発につながることを期待されます。本成果は、5月30日付け英国科学雑誌【Nature Communications】オンライン版に掲載されます。

(研究の背景)

本邦の女性において最も多いがんは乳がんで、その約70%は女性ホルモンであるエストロゲン(E2)依存性です。E2はエストロゲン受容体(ER α)と結合し、ER α の活性化を通じて乳がん細胞を増殖促進させます。このことから、治療としてはE2-ER α シグナルを標的とした内分泌療法が基本となりますが、長期服用による耐性獲得や副作用の問題があり、その分子機構の解明から新規治療薬の開発が望まれています。

われわれは、これまでがん抑制因子 PHB2 (Prohibitin 2) に着目してきました。PHB2 は、内分泌療法耐性に関連するシグナルを含む、あらゆる E2-ER α シグナルを抑制する因子であるにも関わらず、ER α 陽性乳がん症例においてタンパクレベルの高い発現を認めることから、ER α 陽性乳がん細胞では、どのようにその抑制機能が失われているのか、そのメカニズムは不明でした。この謎を解くキーとなる分子として、われわれは、これまでに乳がん細胞にて発現亢進を認めるがん特異的分子 BIG3 (Brefeldin A-inhibited guanine exchange 3) を同定し、BIG3 が PHB2 と結合することまでを明らかにしておりました。しかしながら、乳癌細胞において BIG3 がどのように PHB2 を制御しているかは不明でした。

(研究の成果)

バイオインフォマティクス、プロテオミクスおよび生化学的な機能解析から、BIG3 は、乳がん細胞において、セリン/スレオニンプロテインホスファターゼ PP1C α および A-キナーゼ (PKA) と三者複合体を形成することで、様々な細胞内の生体反応を制御する A キナーゼアンカータンパク質 (AKAP) として機能することが明らかとなりました。ER α 陽性乳がん細胞の E2 刺激下では、BIG3 は PKA によりリン酸化され、その結果 BIG3 の有する PP1C α 阻害活性がキャンセルされることで PP1C α の脱リン酸化活性が亢進します。抑制因子 PHB2 は、PP1C α の基質として BIG3 と結合し、抑制活性に必須であるセリン残基のリン酸化を PP1C α にて脱リン酸化されることで、その抑制機能が消失します。この結果、E2-ER α シグナルの恒常的活性化が導かれることが明らかとなりました(次頁図)。このことは、ER α 陽性乳がん臨床検体を用いた免疫組織染色を通じて、BIG3 の高発現または PHB2 脱リン酸化を認める乳がん症例は有意に予後不良であることも証明されました。

がん抑制遺伝子は、体細胞変異やエピゲノム異常によって不活化されることが一般的ですが、これらの異常のない抑制遺伝子産物がどのように不活化するのかは未だ不明でした。細胞分裂の活発ながん細胞において、がん抑制遺伝子産物の

抑制機能が発揮される状態は、がん細胞の増殖・進展には極めて不都合です。このことから、われわれは、BIG3 を介した何からの制御機構にて PHB2 のがん抑制機能が不活化されていると考えました。今回明らかとなった細胞質において BIG3 が PKA および PP1C α を繫留させることで三者複合体を形成し、PHB2 を PP1C α によって脱リン酸化することでその抑制機能を不活化する分子機構の存在は極めてがんの悪性化にとって、必須なイベントであると考えられます。

一方、治療法の開発からは、PHB2 を BIG3 から解放することで、その抑制活性を再活性化することができれば、元来 PHB2 が有する抑制機能にて E2-ER シグナルを抑え込むことが可能となります。現在、この考えに基づき、内分泌療法耐性を含む閉経前後問わない E2 依存性乳がんに対する BIG3-PHB2 相互作用阻害治療薬の開発を進めているところです。

本研究成果は文部科学省科学研究費補助金の支援のもとで遂行され、国立がん研究センター、徳島大学病院病理部、医薬基盤・健康・栄養研究所、宮城県立がんセンター、徳島大学大学院医歯薬学研究部人類遺伝学分野・環境病理学分野、東徳島医療センター、兵庫医科大学、とくしまブレストケアクリニックとの共同研究によるもので、以下の掲載予定です。

掲載誌： Nature Communications

論文題目： A-kinase anchoring protein BIG3 coordinates oestrogen signalling in breast cancer cells.

論文著者： Tetsuro Yoshimaru, Masaya Ono, Yoshimi Bando, Yi-An Chen, Kenji Mizuguchi, Hiroshi Shima, Masato Komatsu, Issei Imoto, Keisuke Izumi, Junko Honda, Yasuo Miyoshi, Mitsunori Sasa & Toyomasa Katagiri*

(下線：徳島大学、*責任筆者)

問い合わせ先

部局名 先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野

責任者 片桐 豊雅

担当者 片桐 豊雅

電話番号 088-633-9477

メールアドレス

tkatagi@genome.tokushima-u.ac.jp