

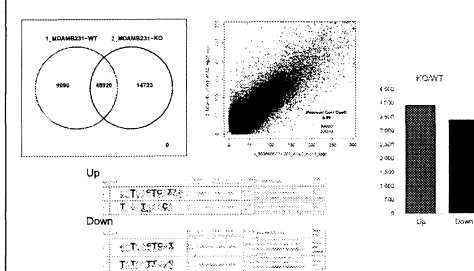
研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	新たな治療標的の同定を目指した乳がんの悪性化における AHR の役割の解明				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	菅野 裕一郎
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	吉成 浩一
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	保坂 卓臣
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	志津 怜太
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	菅野 裕一郎

講演題目	新たな治療標的の同定を目指した乳がんの悪性化における AHR の役割の解明
------	---------------------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望

乳がんはエストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PR) 及びヒト上皮成長因子受容体 2 (HER2) の発現量によりサブタイプに分類され、サブタイプに応じた薬物治療が行われている。しかしながら、ER や HER2 を標的とした治療において薬物抵抗性を獲得してしまうこと、また ER や HER2 のような治療標的が存在しないサブタイプ (triple negative 乳がん:TN) が存在し、これらの悪性度は高く予後不良であることなどが問題となっている。したがって、乳がんの悪性化に関わる新規分子の同定は新たな治療戦略の提案につながると考えられる。芳香族炭化水素受容体 (aryl hydrocarbon receptor, AHR) は、ダイオキシン類の毒性発現を仲介するタンパク質として同定された受容体型転写因子である。これまでに、乳がん患者の正常部位及び腫瘍部位における AHR 発現量の比較により、AHR の発現は正常部位よりも腫瘍部位で高いこと、悪性度の高いサブタイプ由来の培養細胞株では AHR が高発現していることを見出した。さらに、AHR の活性阻害又はノックダウンにより、乳がん細胞の増殖、浸潤及び遊走が抑制されることを報告している。そこで本研究では、「乳がんの悪性化における AHR の役割の解明」を目的とし、乳がん細胞において AHR が制御する細胞内シグナルの同定を行こととした。



AHR によるがん細胞の機能調節の概要を明らかにするため、TN である MDA-MB 231 細胞株 (WT) 及び AHR をノックダウンした細胞株 (KO) のオープンクロマチン領域を網羅的オープンクロマチン領域解析法 (ATAC-Seq 法) を用いて比較した。

得られた結果を基に、WT と KO 細胞株におけるオープンクロマチン領域の変動を比較した。その結果、KO 細胞株において増加していた領域は 3910 か所、減少していた領域は 3365 か所であった。

さらに、変動していた領域における特異的な塩基配列を HOMER Motif Analysis (<http://homer.ucsd.edu/homer/motif/>) により探索したところ、増加していた領域では FRA1 及び FOXM1 応答配列が減少していた領域では FRA1 及び RUNX2 応答配列に富んでいることが見出された (図)。以上のことより、AHR は古典的な AHR シグナルのみでなく間接的な転写因子の活性調節を介してがんの悪性化に関与している可能性が示唆された。今後、本研究で明らかとなった AHR シグナルによる間接的な転写因子の活性化を介するがんの悪性機構を明らかにしていく予定である。