

エストロゲンによるヒト乳癌由来T47D細胞の増殖メカニズムの解明

健康デザイン学科4B 氏名：岡崎愛 指導：花香博美

Introduction |

乳癌には、乳癌細胞がエストロゲン受容体（ER）を発現してエストロゲン依存性に発生・進展するER陽性（ER+）乳癌と、乳癌細胞がERを発現していなくてエストロゲン非依存性に発生・進展するER陰性乳癌が存在する。研究対象としたT47D細胞は、乳がん患者の胸水浸出細胞から樹立された細胞である。ER+であるため、エストロゲン依存的な遺伝子発現および細胞増殖を示す。ER+乳癌の治療法は、エストロゲン-ERを標的とする内分泌療法であるが、患者は常に耐性を獲得する。そのため、ER+細胞の増殖メカニズム及び、腫瘍形成性の役割の根底にある経路を見いだす必要がある。本研究では、エストロゲンによるヒト乳癌由来T47D細胞の増殖メカニズムの解明を目的とする。

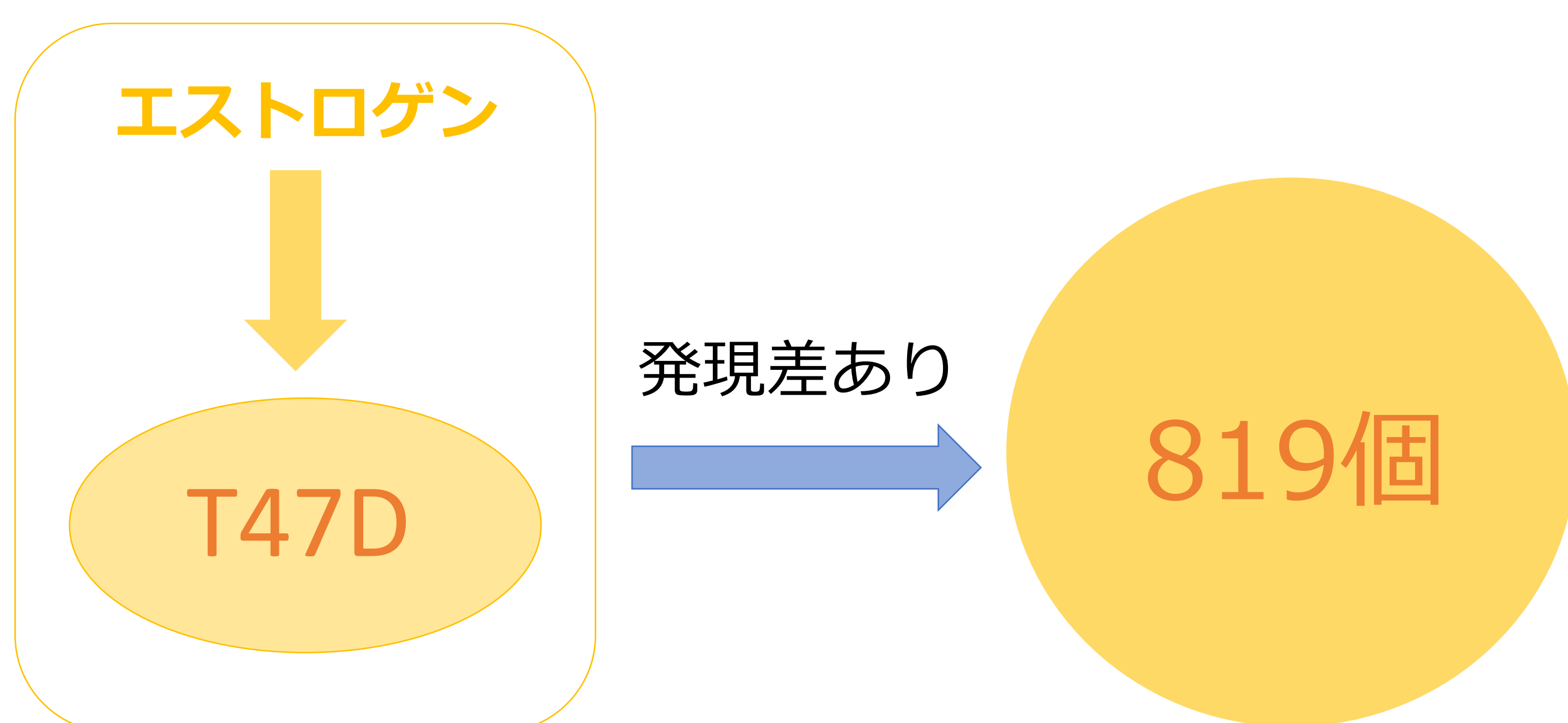
Method |

Strand NGS（ソフトウェア）を用いて、T47D細胞に対するトランスクリプトーム解析を行った。エストロゲン刺激によりT47D細胞内において有意に発現差が確認できた分子を抽出した。今回は発現値が何倍変動したかを比較する Fold Changeを2.0倍とした。さらに発現値に差のあった分子を、既知のパスウェイへマッピングを行った。

Result |

1. トランスクリプトーム解析

トランスクリプトーム解析の結果、エストロゲンによる発現差が確認できた分子は819個であった。増加した分子の1番と2番である、KCNK5(FC=26.17688)とLINC01016(FC=25.722143)を研究対象とした。



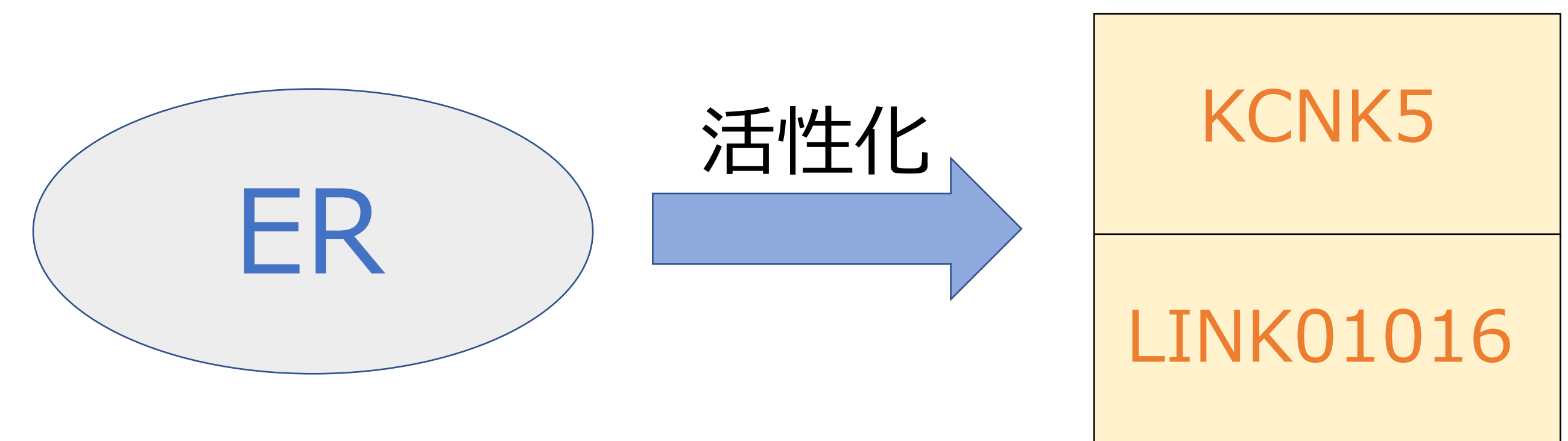
2. Pathway解析

トランスクリプトーム解析の結果からPathway解析を行い、エストロゲンにより発現差のあったT47D細胞の分子と関係のある経路は604個であった。その中でも2番目に関連性の高い、ESR Pathway(エストロゲン受容体シグナル伝達経路)を示し、経路内のGREB1(FC=3.593802)とMYC(有意差のあるFCの変化は認められず)を研究対象とした。

Discussion |

1. KCNK5・LINK01016

KCNK5とLINK01016は、ERを介し活性化され、乳癌細胞の増殖に関わっていることがわかったが、詳しい経路が判明しなかったため、引き続き解析を行う必要があると考えた。



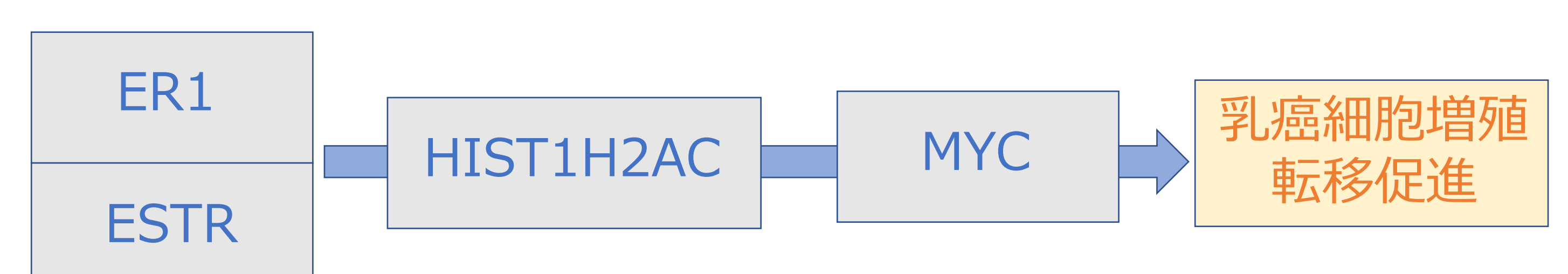
2. GREB1

GREB1発現経路に関わっている、NCOA3はNR5A2との相乗作用により、NRF2をアップレギュレートしてフェロプトーシスを弱めることにより、BET阻害剤に対する乳がん耐性を誘導する。これより、GREB1は乳癌細胞の増殖を促進するだけでなく、乳がん耐性を誘導していると考え、ホルモン治療において、GREB1を標的とすることで効果的な治療が出来るのではないかと考えた。



3. MYC

転写因子MYCは、多くの種類の癌の増殖を維持する複数の細胞プロセスにおいて必須のシグナル伝達ハブである。ESR mediated signalを用いた解析により、ERとESTRがHIST1H2ACを介し、MYCが過剰発現する。HIST1H2AC遺伝子は、さまざまなレベルの悪性腫瘍の子宮頸部前腫瘍性病変に由来するヒトパピローマウイルス陽性の腫瘍性ケラチノサイトで徐々にダウンレギュレートされることが確認されている。そのため、HIST1H2AC(FC= -2.20054)は腫瘍形成に関与している可能性が高いと考えられる。MYCの発現にHIST1H2ACが関わっていることから、MYCは乳がん細胞の増殖や転移を促進していると考えられる。



エストロゲンによるMYC発現の経路