

研究区分		一般共同研究
研究課題		新規 ER 制御分子 BIG3 を介した内分泌療法耐性メカニズムの解明と 新規乳癌治療法の開発
研究代表者	所属・職名・氏名	徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター・教授・片桐豊雅
研究分担者	所属・職名・氏名	徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター・助教・吉丸哲郎
	所属・職名・氏名	徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター・特別研究学生・宮川義仁
受入担当教員	職名・氏名	教授・平尾敦
【研究目的】	本研究は、アロマターゼ阻害剤やタモキシフェンを含む内分泌療法耐性乳癌細胞における新規エストロゲン受容体(ER)制御分子 BIG3 と ER 活性抑制因子 PHB2 の複合体の生理的意義、特に、非ゲノムの活性化経路である PI3K-AKT とその下流である mTOR シグナル活性化における BIG3 の関与および内分泌療法耐性乳癌における BIG3-PHB2 結合阻害ペプチド (ERAP) の抗腫瘍効果を検討し、内分泌療法耐性乳癌に対する ERAP の新規治療薬の可能性および ER 二量体化を阻害する ER 選択的機能阻害剤フルベストラントと ERAP の併用による抗腫瘍効果について検討する。	
【研究内容・成果】	<p>臨床的に問題となっているエストロゲン (E2) と増殖因子によるシグナルのクロストークが内分泌療法耐性獲得に寄与していることが報告されている。本研究では、E2 と IGF、EGF シグナルのクロストークおよび E2 と Her2 増幅のクロストークによるタモキシフェン耐性を獲得した乳がん細胞における ERAP ペプチドの効果について検討した。その結果、ERAP 投与により、全てのクロストークシグナルの抑制が確認され、それによって細胞増殖の抑制ができることが明らかとなった。また、タモキシフェンとの併用により、相乗的な抑制効果を導くことが分かった (成果論文 2)。一方、ER 選択的機能阻害剤であるフルベストラントとの併用では、相加的、相乗的な効果は認められなかった。これは、BIG3 から放たれた PHB2 の標的である ER がフルベストラントによって分解され留りに寄るのかもしれない。</p> <p>このように BIG3-PHB2 相互作用阻害を導くことができる ERAP であるが、実際の臨床応用を考えると、その阻害効果がわずか 4-8 時間で半減することから、より安定的な抗腫瘍効果を導くことが必須である。そこで、これまでに PHB2 と直接結合を認めることが報告されていた天然化合物 Xanthohumol (XN) に着目した。また XN は、乳癌をはじめ多くの癌種において抗腫瘍効果を認めることが報告されていたが、エストロゲン依存性乳癌における抗腫瘍効果については不明であった。そこで、XN の ER 陽性乳癌におけるエストロゲン依存性の抗腫瘍効果について検討した。その結果、XN は PHB2 と直接結合することで、BIG3 と PHB2 の相互作用を効率的に阻害して、PHB2 の ER 活性の抑制機能を回復させて、エストロゲン依存性乳癌細胞株の細胞増殖を顕著に抑制した。さらに、ER 陽性乳癌細胞株を同所移植したマウスを用いた <i>in vivo</i> 抗腫瘍効果の検討においても、顕著な抗腫瘍効果を認めた (成果論文 3)。</p>	
【成果等】	<p>【主な論文発表】 (* corresponding author)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nam-Hee Kim N-H, <u>Yoshimaru T</u>, Chen Y, Matsuo T, Komatsu, Miyoshi Y, Tanaka E, Sasa M, Mizuguchi K, <u>Katagiri T*</u>. <i>PLoS One</i>. 2015 in press.</li> <li>2. <u>Yoshimaru T</u>, Komatsu M, Miyoshi Y, Honda J, Sasa M, <u>Katagiri T*</u>. Therapeutic advances in BIG3-PHB2 inhibition targeting the crosstalk between estrogen and growth factors in breast cancer. <i>Cancer Sci</i>. 2015 in press.</li> <li>3. <u>Yoshimaru T</u>, Komatsu M, Tashiro E, Imoto M, Osada H, Miyoshi Y, Honda J, Sasa M, <u>Katagiri T*</u>. Xanthohumol suppresses oestrogen-signalling in breast cancer through the specific inhibition of BIG3-PHB2 interactions. <i>Sci Rep</i>. 2014 Dec 8;4:7355.</li> <li>4. Matsuo T, Dat LT, Komatsu M, <u>Yoshimaru T</u>, Daizumoto K, Sone S, Nishioka Y, <u>Katagiri T*</u>. Early growth response 4 is involved in cell proliferation of small cell lung cancer through transcriptional activation of its downstream genes. <i>PLoS One</i>. 2014 Nov 20;9(11):e113606.</li> <li>5. Chen YA, Murakami Y, Ahmad S, <u>Yoshimaru T</u>, <u>Katagiri T</u>, Mizuguchi K. Brefeldin A-inhibited guanine nucleotide-exchange protein 3 (BIG3) is predicted to interact with its</li> </ol>	

	<p>partner through an ARM-type <math>\alpha</math> helical structure. <b><i>BMC Res Notes</i></b>. 2014 Jul 6;7:435.</p> <p><b>【学会発表】</b> <u>吉丸 哲郎</u>, 小松 正人, 松尾 泰佑, <u>片桐 豊雅</u> (口頭発表) エストロゲン受容体制御分子 BIG3 を標的とした新規 ER 陽性乳がんの治療法の創製 第 18 回日本がん分子標的治療学会学術集会 2014 年 6 月 <u>吉丸 哲郎</u>, 小松 正人, 三好 康雄, 笹 三徳, <u>片桐 豊雅</u> (口頭発表) エストロゲン受容体制御分子 BIG3 を標的とした新規 ER 陽性乳がん治療法の開発 第 73 回日本癌学会学術総会 2014 年 9 月 <u>宮川 義仁</u>, 小松 正人, 清谷 一馬, <u>吉丸 哲郎</u>, 笹 三徳, 三好 康雄, <u>片桐 豊雅</u> (ポスター発表) トリプルネガティブ乳癌における癌抑制遺伝子 BCLR1 の発現低下について 第 73 回日本癌学会学術総会 2014 年 9 月 <u>片桐 豊雅</u>, <u>吉丸 哲郎</u>, 小松 正人 (口頭発表) 新規エストロゲンシグナル制御分子 BIG3 による新たながん抑制因子 prohibitin2 の機能喪失機構の解明 第 73 回日本癌学会学術総会 2014 年 9 月 <u>片桐 豊雅</u>, <u>吉丸 哲郎</u>, 小松 正人 (口頭発表) エストロゲンシグナル制御分子 BIG3 による新たながん抑制因子 prohibitin2 の機能喪失機構の解明 第 87 回日本生化学学会大会 2014 年 10 月 <u>Toyomasa Katagiri</u>. A novel AKAP protein, BIG3 coordinates estrogen signaling pathways in breast cancer cells. 11th International Conference on Protein Phosphatase 2014 年 11 月</p> <p><b>【その他特筆事項】</b> 第 18 回日本がん分子標的治療学会学術集会 2014 年 6 月、<u>吉丸 哲郎</u> 優秀演題賞受賞</p>
--	---