

21N-am01S

乳がん細胞の TGF- β 誘導性アポトーシスへの抵抗性に寄与する転写因子の解析
○平田 健介¹, 山田 千愛¹, 安斎 絵里菜¹, 柴崎 美里¹, 本田 拓也¹, 森井 真理子¹,
高野 博之², 山口 直人¹, 山口 憲孝^{1,2} (千葉大・院薬・分子細胞生物学,²千葉大・
院薬・分子心血管薬理学)

【目的】アポトーシスは不要・有害な細胞を除去する為の仕組みであり、生体の恒常性を保つ為に必要な現象である。しかし、がん化した細胞ではアポトーシスに抵抗性を持つことが広く知られている。サイトカインの一種である TGF- β (transforming growth factor- β) は、マウス乳腺細胞では乳腺退縮期においてアポトーシスを促進する一方で、ヒト乳がん細胞株 MCF7 は TGF- β 誘導性アポトーシスに対して抵抗性を持つことがわかっている。しかし、乳がんにはアポトーシス抵抗性を付与する分子機構は未解明であり、この分子機構を解明することを目的とした。

【方法・結果】乳腺の退縮時において TGF- β の発現が亢進し、TGF- β によるアポトーシスが引き起こされることが知られている。まず、公開されたデータベースから得られたマウス乳腺の発達・退縮期の遺伝子プロファイルを用いて TGF- β 遺伝子と発現が逆相関する遺伝子を探索したところ、乳腺の発達に関わる転写因子の発現が低下することを見出した。そこで、この転写因子を高発現するヒト乳がん細胞株 MCF7 においてこの転写因子の発現を抑制したところ、ノックダウン細胞において TGF- β による細胞死が引き起こされ、TGF- β シグナル伝達に重要な転写因子 Smad3 の活性が上昇していることを見出した。そこで、この転写因子がどの遺伝子の発現制御を介して Smad3 活性を制御しているのか調べる為に、この転写因子の発現を抑制した MCF7 細胞を用いて RNA-seq 解析を行ったところ、TGF- β シグナル伝達を制御する遺伝子の発現が変動することを見出した。

【考察】乳がん細胞においてこの転写因子は TGF- β シグナル関連遺伝子の発現制御を介して TGF- β シグナルを抑制していると考えられる。今後は TGF- β の制御に関与する遺伝子についてより詳細な解析を行う。