

【目的】 乳がんのおよそ 70%を占めるエストロゲン受容体 (ER) 陽性型乳がんは、女性ホルモンのエストロゲン存在下で増殖するため、エストロゲンを阻害する内分泌療法が有効である。しかし、治療中にかん細胞は治療抵抗性を獲得し、その結果、高い頻度で再発することが問題である (下図)。一見矛盾するが、再発乳がん患者に高濃度のエストロゲンを投与することにより、寛解することが古く (1950 年代) よりみとめられており、「エストロゲン療法」とよばれてきた (下図)。しかし機序は明らかでなく、その解明が必要である。

ヒト乳がん培養細胞株である MCF7 細胞をエストロゲン枯渇下で培養して生き残る LTED 細胞は、この内分泌療法抵抗性再発乳がんのモデル細胞である (下図)。研究代表者の斉藤は、LTED 細胞で、タンパク質に翻訳されないノンコーディング RNA (non-coding RNA) 群が過剰発現することを見出し、これらを「エレノア」と命名した。エレノアは、細胞核内で RNA クラウドとよばれる構造体を形成し、ER をコードする *ESR1* 遺伝子座を活性化する。エストロゲン枯渇下でのがん細胞の増殖に必須なノンコーディング RNA である。本研究では、再発乳がんに対する治療候補であるエストロゲン療法に、エレノアがいかに関わるかを分子レベルで理解することを目的とした。それにより、ノンコーディング RNA が担う、新たなエピジェネティクスの制御機序を明らかにすることが期待される。

【方法】 LTED 細胞をエストロゲンおよびエストロゲン類似化合物で処理し、その後、エレノアクラウド形成、*ESR1* 遺伝子の発現、細胞増殖への影響を調べるために、FISH、qRT-PCR、FACS 解析などを行った。

【結果】 エストロゲンとレスベラトロールは LTED 細胞において、エレノアクラウド形成、*ESR1* 遺伝子の発現、細胞増殖を抑制すること、さらに、アポトーシスを誘導することを明らかにした。これらの結果は、エストロゲン療法を細胞培養下で再現可能としたこと、それにより、治療の分子機序の解明が可能となったこと、エレノアが本療法の標的である可能性が示された。さらに、治療抵抗性となって再発した乳がん細胞には、適確な“トリガー” (エストロゲン) を加えることで効率的にアポトーシスを誘導できるという、乳がんの脆弱性を新たに示した。細胞核内ノンコーディング RNA が、がんの治療選択の指標と治療の標的となる可能性を示した。

ER 陽性乳がんの内分泌療法抵抗性獲得とエストロゲン療法

