

## エピジェネティクス・オートファジー相互作用に着目した「難治療性」癌の分子基盤の解明

研究代表者 早川 晃司 (獣医学部 獣医学科)

担当：難治療性癌細胞のエピジェネティクス解析

研究分担者 野原 正勝 (獣医学部 獣医保健看護学科)

担当：モデル動物を利用した難治療性癌細胞の動態解析

藤原 信行 (獣医学部 獣医学科)

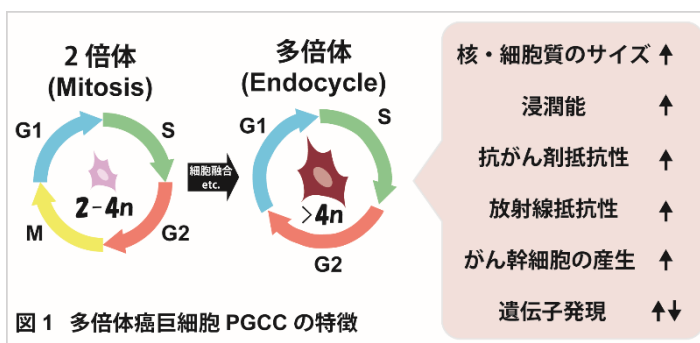
担当：難治療性癌細胞に特異的なオートファジー機構の解明

### 背景と経緯

癌治療はこれまでの研究・開発によって大きく進展し、例えば乳癌においては5・10年生存率が9割を超えるようになった。一方で、14人に1人が乳癌に罹り、乳癌で亡くなる方も年々右肩上がりが増加しているのも現状である。腫瘍はヘテロな細胞集団でそれぞれの細胞が異なった表現型を示す。これが癌の根絶を阻む大きな壁の一つとなっている。

腫瘍の中には巨大な細胞質と核を有した多倍体癌巨細胞 (Polyploid giant cancer cell, **PGCC**) と呼ばれる細胞が存在する。乳腺腫瘍のうち約14%にPGCCが観察され、この細胞を含んだ腫瘍を抱える患者の再発率と死亡率は高い。加えて、PGCCは一般的な癌細胞と比べ、抗がん剤

や放射線治療に対して抵抗性が高く、難治療性癌と定義される特徴を持つ (図1)。つまり、PGCCは乳癌治療の標的として極めて重要な細胞といえ、標的化治療に向けてPGCCの特徴的な性質に関わる分子基盤の解明が必要とされる。

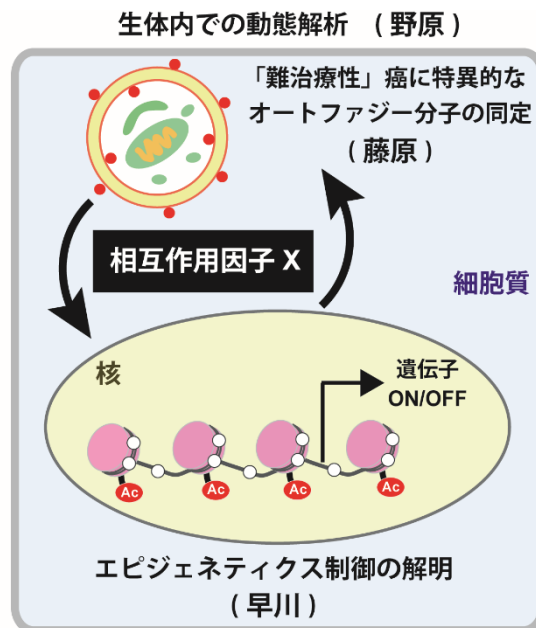


一般に、正常細胞に比べ癌細胞では、遺伝子調節機構であるエピジェネティクス制御系の破綻が起こっており、栄養の再利用機構であるオートファジーの活性も高いことが報告されている。「難治療性」癌細胞の異常な表現型にもこれらの制御系の関与は考えられるが、これまで行われてきた研究と同じスキームでは「難治療性」の核心に近い分子基盤を明らかにすることは困難である。どちらかが問題といった単一的な考え方ではなく、どちらも相互に関係しあうといった新たな視点をもって問題解決に臨み、治療標

的を探索していくことが必要である。

## 研究期間内の目標

「難治療性」癌細胞の一つ PGCC におけるエピジェネティクス・オートファジー制御の特徴を明らかにし、治療の標的となり得る相互作用因子を得る。



目的：「難治療性」癌細胞の分子基盤を決定する  
エピジェネティクス・オートファジー相互作用因子の解明

## プロジェクトの進捗状況

### ・ PGCC の効率的な濃縮方法の確立

これまで様々な研究で用いられてきた癌細胞株中には PGCC が存在しているが、その数はわずかであるため、解析に供するためには PGCC を濃縮する必要がある。そこで、既報に従い、乳癌細胞株の MDA-MB-231 および MBA-MB-231 に塩化コバルトまたは抗がん剤であるタキソールを処置し濃縮を試みた。その結果、どちらの細胞株においても塩化コバルト処理によって有意に PGCC が濃縮できることが明らかとなった (図 2)。今後は、この処置を行った細胞群を PGCC として扱い解析を進めていく。

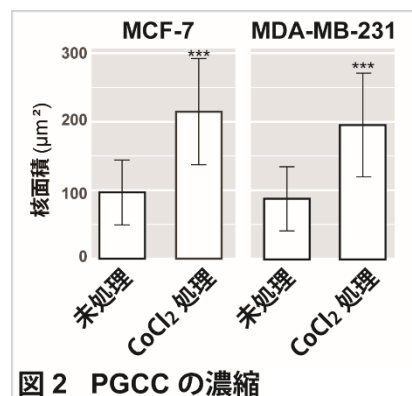


図 2 PGCC の濃縮

### ・ PGCC のエピジェネティクス制御に関わる因子の探索

エピジェネティクス制御系の中心の一つはヒストンに施される化学修飾(ヒストン修飾)である。そこで、PGCC の表現型に資するヒストン修飾の探索を行った。現在までに、6 種類のヒストン修飾について解析が完了しており、今後さらに種類を増やし、最も特徴的に増減している修飾を明らかにする。