

|           |   |                     |
|-----------|---|---------------------|
| 研究区分      | 一般共同研究  |                     |
| 研究課題      | 悪性乳癌幹細胞維持における転写因子 NF-κB の役割解明   |                     |
| 研究代表者     | 所属・職名・氏名  | 東京大学医科学研究所・教授・井上純一郎 |
| 受入担当教員    | 職名・氏名   | 教授・後藤典子             |
| 【研究目的】    | 研究代表者はこれまでに乳癌細胞株を用いて Basal-like サブタイプ乳癌特異的に NF-κB-JAG1-NOTCH 経路ががん幹細胞の維持に関与していることを見出している。本研究では、この経路によるがん幹細胞の制御が臨床検体に由来する乳癌細胞にも適応できるか否かを解明することを目的とする。  |                     |
| 【研究内容・成果】 | 研究倫理に関する審査委員会の承認後に、臨床検体を用いて、まず初めのがん細胞の培養条件を検討した。約 1 グラムの検体をメスで細片にし、さらにミンチ状にした後コラゲナーゼ処理をした。その後弱い遠心により組織片を沈殿させ、上清にあるがん細胞を培養した。3 日間培養後、一部に細胞から RNA を抽出し、real time RT-PCR から遺伝子発現解析によりサブタイプを検討した。このがん細胞においては Basal-like と Claudin-low サブタイプに発現する FOXC1 が発現しているのに対して、Luminal-like サブタイプに特異的に発現する ESR1 及び FOXA1、ERBB2-enriched サブタイプに特異的に発現する ERBB2 及び GRB7 は発現していなかった。したがって遺伝子発現解析からは Basal-like または Claudin-low サブタイプと推定された。さらに CD44, CD24, EpCAM で染色し FACS で解析したところその発現パターンは、Claudin-low サブタイプの細胞株で共通に見られるものと全く異なり、Basal-like サブタイプの細胞株で共通に見られるものと酷似していた。したがって、この腫瘍は Basal-like サブタイプ乳がんであると考えられた。このがん細胞を TNFα で刺激したところ、NF-κB の活性化及び JAG1 の発現誘導が起こりさらにはがん幹細胞集団が増加した。また、がん細胞を JAG1 を過剰発現させた MEF と共培養させるとがん幹細胞集団が顕著に増加した。これらの結果はまだ 1 例ではあるが Basal-like サブタイプ乳癌では in vivo のがんであっても NF-κB-JAG1-NOTCH 経路ががん幹細胞の維持に関与していることを強く示唆している。今後は検体を増やし、サブタイプ依存性について詳細に解析する予定である。 |                     |
| 【成果等】     | <p>【主な論文発表】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Yamamoto, M., Taguchi, Y., Ito-Kureha, T., Semba, K., Yamaguchi, N. and <u>Inoue J.</u> NF-κB non-cell-autonomously regulates cancer stem cell populations in the basal-like breast cancer subtype. <i>Nat. Commun.</i> 4:2299 doi: 10.1038/ncomms3299 (2013).</li> <li>2. Yamaguchi, N., Oyama, M., Kozuka-Hata, H. and <u>Inoue, J.</u> Involvement of A20 in the molecular switch that activates the non-canonical NF-κB pathway. <i>Sci. Rep.</i> 3, 2568; DOI:10.1038/srep02568 (2013).</li> </ol> <p>【学会発表】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 井上 純一郎 翻訳後修飾による NF-κB 活性化シグナルの制御と疾患発症との関連 第 65 回日本細胞生物学会大会</li> <li>2. 井上 純一郎 転写因子 NF-κB の活性制御機構とその破綻によるがんの悪性化 愛媛大学プロテオサイエンスセンター 第 1 回学術シンポジウム</li> </ol> <p>【その他特筆事項】<br/>なし</p>   |                     |