

第36回 生体制御学セミナー

埼玉県立がんセンター、埼玉大学生体制御学コース交流セミナー

乳癌の癌特異的微小環境が制御するエストロゲンシグナル

山口 ゆり 先生

埼玉県立がんセンター・臨床腫瘍研究所

日時:2011年7月1日(金曜日)16:00~17:00

場所:理工学研究科棟 7階国際セミナー室

要旨: 正常な発生、分化の過程が細胞をとりまく微小環境に制御されるように、がんの発生、進展、浸潤、転移の過程にも癌細胞周辺の微小環境が大きく影響する。癌微小環境の機能は、癌細胞と微小環境に存在する種々の間質細胞(線維芽細胞、炎症細胞、免疫細胞、血管構成細胞など)の細胞間相互作用や液性因子により規定され、癌細胞は自らの増殖や浸潤、転移により有利な微小環境を構築する。最近では、乳癌の間質を対象とした網羅的遺伝子発現解析などから、その遺伝子発現パターンが独立した予後予測因子となりうること、化学療法の耐性に関係することなどが報告され、癌微小環境の重要性が指摘されている。

微小環境の重要性は乳癌においても同様であり、閉経後乳癌の微小環境では線維芽細胞がアロマターゼを発現し、局所でエストロゲンを産生し、乳癌細胞の増殖を誘導する。これを標的としたアロマターゼ阻害剤は乳癌のホルモン療法において高い奏効性を示すが、微小環境中には間質細胞が産生する種々の増殖因子も存在する。即ち、乳癌細胞の増殖にはエストロゲンの他、増殖因子独自のシグナル経路、増殖因子とエストロゲンのシグナルクロストークによるリン酸化を介したエストロゲン受容体(ER)の活性化など複数の経路が影響する。われわれは、治療の奏効性予測への応用を目指して、乳癌微小環境の機能を個々の症例について解析することを行っている。はじめに、estrogen response element (ERE)-GFP を安定導入したエストロゲンシグナルのレポーター乳癌細胞株を樹立し、乳癌組織由来の線維芽細胞のエストロゲン依存性、非依存性の ER 活性化能を定量するシステムを開発して、線維芽細胞の個性を報告した。また、癌微小環境の機能をより総合的に解析するため、乳癌組織より調整した乳癌組織抽出液の効果を検討し、抗エストロゲン剤では阻害されない乳癌細胞に対する増殖促進活性を見出した。これらの知見を紹介するとともに、癌微小環境を治療の標的とする可能性についても述べたい。

世話人 生体制御学科 足立明人(内線 4355)