

研究室紹介



ゲノム医学研究センター
遺伝子情報制御部門
井上 聡



ゲノム医学研究センター・遺伝子情報制御部門では、2001年のセンター発足以来、遺伝子情報の制御に関するホルモン作用機構の解明を目指し、ホルモン依存性がんや加齢疾患の病因・診断・治療に密接に関連するエストロゲンおよびアンドロゲン受容体をはじめとする核内受容体の作用機構、特に転写調節機能とホルモン標的遺伝子の同定・制御機構の解析をゲノムワイドアプローチにより行い、ステロイドホルモン作用の分子メカニズムの解明に力を注いでいます。

エストロゲンとアンドロゲンは、それぞれ女性および男性の生殖系の発達・機能調節に重要であるとともに、乳がんや前立腺がんなどのホルモン依存性がんを始めとした様々な疾患に深く関与する性ホルモンです。ホルモン依存性がんにおいてはホルモン感受性の有無が診断・治療において重要であり、感受性がんに対してはホルモン作用を抑制する内分泌療法が行われています。ホルモン減少・欠乏症は、更年期障害のみならず、骨粗鬆症やサルコペニアをはじめとする代謝や心血管、脳神経、免疫系の機能変化と疾患にもつながるため、ホルモン補充療法が行われる一方、副作用軽減のため、組織特異的にホルモン作用をもたらす薬剤による治療も行われています。

私たちは、ステロイド受容体を介する転写調節機能の解析およびホルモン標的遺伝子の同定・制御機構の解析を行うことにより、ステロイド作用の分子メカニズム解明を目指しています。ヒト全ゲノム情報と次世代シーケンス、DNAチップ、プロテオーム解析などによる網羅的解析を組み合わせることにより、ステロイドならびに核内受容体標的遺伝子制御ネットワークの体系的解析を進めております。関連する領域として、内科、老年病科、乳腺外科、産婦人科、泌尿器科、眼科などから大学院生や

研究者を受け入れて共同研究を進めております。ホルモン作用異常による疾患モデルとしては、遺伝子改変技術を応用したノックアウトマウス・トランスジェニックマウスの作製に力を注いでいます。以下のような研究内容を近年は発表して参りました。

1) エストロゲン応答性RINGフィンガー Efp 遺伝子の乳がん増殖促進および免疫調節機構の解明

私たちは、独自に開発したゲノム結合部位クローニング法により同定したエストロゲン応答性RINGフィンガー Efp 遺伝子が、細胞周期チェックポイントである14-3-3 σ を分解するユビキチンリガーゼとして作用することを発見しました。細胞増殖のブレーキを壊すことにより、乳がん細胞増殖が促進することが明らかになり、Efpを分子標的とした核酸創薬へ応用されました。米国との共同研究により、Efpは自然免疫にて機能するRIG-Iも基質にし、ウイルス感染防御にかかわる免疫調節作用をもつことを明らかにしました。

2) ミトコンドリア呼吸鎖遺伝子COX7RPのエネルギー産生促進作用の解明

COX7RPはエストロゲン応答性ミトコンドリア呼吸鎖分子であり、ミトコンドリアの酸化的リン酸化のスーパー複合体形成を促進し、効率的なエネルギー産生をもたらす作用を行っていることを世界に先駆けて解明し、COX7RPのトランスジェニックマウスにおいては運動耐久性や体温維持能の向上が認められることを報告してきました。

3) ビタミンK作用の解明

ビタミンKが、 γ -カルボキシラーゼ(GGCX)の補因子として作用する以外に、核内受容体の一つであるステロイドX受容体を介して、コラーゲン増加に結びつく遺伝子の発現増加を引き起こし、骨質改善につながる骨形成作用をもたらすことを明らかに

しました。GGCXの作用を肝臓特異的にノックアウトしたマウスモデルを作製し、ビタミンK依存性凝固因子の作用低下から、止血時間の延長をきたし、寿命短縮にかかわることを明らかにしました。

4)アンドロゲン受容体転写制御機構の解明と標的遺伝子の同定

ゲノムワイドの転写因子結合部位解析および遺伝子発現解析を行い、アンドロゲン受容体シグナル伝達機構の解明に取り組んでいます。新規アンドロゲン受容体遺伝子としてAPP, FOXP1, TACC2等を同定し、がんにおける役割を明らかにしました。アンドロゲン応答性マイクロRNAと長鎖非コードRNAを同定し作用メカニズムを解明しました。

5)乳がん予後予測因子の解析

埼玉医科大学国際医療センター・乳腺腫瘍科との共同研究により、フォークヘッド転写因子FOXA1およびFOXP1の免疫染色性陽性が、タモキシフェン治療乳がんにおける予後良好因子であることを明らかにしました。

6)加齢黄斑変性疾患遺伝子の解析

埼玉医科大学病院・眼科との共同研究により、加齢黄斑変性の新規疾患遺伝子と治療法選択のバイオマーカーを同定し、知財の獲得を行いました。

我々は、上記以外の学内臨床部門や学外医療機関とも共同研究を積極的に進めており、ホルモン依存性がんにおける予後予測因子の解析、加齢疾患のゲノム解析による疾患遺伝子探索を行い、診断・治療への応用を目指しています。

主要論文

- 1) Ikeda K, Shiba S, Horie-Inoue K, Shimokata K, Inoue S. A stabilizing factor for mitochondrial respiratory supercomplex assembly regulates energy metabolism in muscle. *Nat Commun* 2013;4:2147.
- 2) Azuma K, Tsukui T, Ikeda K, Shiba S, Nakagawa K, Okano T, Urano T, Horie-Inoue K, Ouchi Y, Ikawa M, Inoue S. Liver-specific γ -glutamyl carboxylase-deficient mice display bleeding diathesis and short life span. *PLoS One* 2014;9:e88643.
- 3) Takayama K, Horie-Inoue K, Katayama S, Suzuki T, Tsutsumi S, Ikeda K, Urano T, Fujimura T, Takagi K, Takahashi S, Homma Y, Ouchi Y, Aburatani H, Hayashizaki Y, Inoue S. Androgen-responsive long noncoding RNA CTBP1-AS promotes prostate cancer. *EMBO J* 2013;32:1665-80. highlighted in "Have you seen?".
- 4) Takayama K, Horie-Inoue K, Suzuki T, Urano T, Ikeda K, Fujimura T, Takahashi S, Homma Y, Ouchi Y, Inoue S. TACC2 is an androgen-responsive cell cycle regulator promoting androgen-mediated and castration-resistant growth of prostate cancer. *Mol Endocrinol* 2012;26:748-61. highlighted in "Editorial".
- 5) Ijichi N, Shigekawa T, Ikeda K, Horie-Inoue K, et al. Association of double-positive FOXA1 and FOXP1 immunoreactivities with favorable prognosis of tamoxifen-treated breast cancer patients. *Horm Cancer* 2012;3:147-59.
- 6) Takayama K, Tsutsumi S, Katayama S, Okayama T, Horie-Inoue K, Ikeda K, Urano T, Kawazu C, Hasegawa A, Ikeo K, Gojyobori T, Ouchi Y, Hayashizaki Y, Aburatani H, Inoue S. Integration of cap analysis of gene expression and chromatin immunoprecipitation analysis on array reveals genome-wide androgen receptor signaling in prostate cancer cells. *Oncogene* 2011;30:619-30.
- 7) Azuma K, Urano T, Horie-Inoue K, Hayashi S, Sakai R, Ouchi Y, Inoue S. Association of estrogen receptor alpha and histone deacetylase 6 causes rapid deacetylation of tubulin in breast cancer cells. *Cancer Res* 2009;69:2935-40.
- 8) Ichikawa T, Horie-Inoue K, Ikeda K, Blumberg B, Inoue S. Steroid and xenobiotic receptor SXR mediates vitamin K2-activated transcription of extracellular matrix-related genes and collagen accumulation in osteoblastic cells. *J Biol Chem* 2006;281:16927-34. highlighted in "Paper of the Week" and Cover.
- 9) Ikeda K, Ogawa S, Tsukui T, Horie-Inoue K, Ouchi Y, Kato S, Muramatsu M, Inoue S. Protein Phosphatase 5 is a negative regulator of estrogen receptor-mediated transcription. *Mol Endocrinol* 2004;18:1131-43.
- 10) Urano T, Saito T, Tsukui T, Fujita M, Hosoi T, Muramatsu M, Ouchi Y, Inoue S. Efp targets 14-3-3 σ for proteolysis and promotes breast tumour growth. *Nature* 2002;417:871-5. highlighted in "News & Views", *Nature Medicine*.