

特別講演

主催 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター ・ 後援 埼玉医科大学卒後教育委員会
平成14年11月20日 於 埼玉医科大学第四講堂

A New Genomic Mechanism of Estrogen Action in Breast Cancer Cells

Stephen H. Safe

(テキサス A&M 大学獣医生理学・薬理学)

女性ホルモンであるエストロゲンはエストロゲン受容体(ER α)を発現しているMCF-7, ZR-75などの乳癌細胞株の増殖を促進する。このようなエストロゲンの細胞増殖促進作用はエストロゲンによってその発現量が増加する様々な遺伝子(エストロゲン応答遺伝子)が重要な役割を担っている。細胞周期の進行に関与するcyclin D, E2F1, bcl-2やプリン・ピリミジンの生合成に関与するチミジル酸シンターゼなどのエストロゲン応答遺伝子のプロモーターを解析したところ、直接ER α がその領域に結合するのではなく、ER α とSp1の複合体(ER α /Sp1)が結合し転写を活性化するGCに富む配列を見出した。同様に、レチノイン酸受容体 α 1, アデノシンデアミナーゼ, インスリン様増殖因子結合因子4, DNAポリメラーゼ α , クレアチンキナーゼB, カテプシンD, c-fos, vascular endothelial growth factor 遺伝子のプロモーターにもGCに富む配列が存在し、ER α /Sp1の相互作用によって制御されていることを明らかにした。ER α 分子中で、このER α /Sp1によるエストロゲン応答性の転写活性化に必要な領域はエストロゲン結合に携わらない転写活性化ドメイン(AF-1)

であることが明らかとなった。また、ER α /Sp1は乳癌細胞におけるエストロゲン依存性の転写活性化ならびにG1期からS期への細胞周期の進行に重要であることがSp1に対する阻害物質(siRNA)を用いた実験により確かめられた。このような現象はER以外の核内受容体(NR)においても見出されており、NRのGCに富む配列におけるSp1との相互作用による遺伝子の転写活性化の研究において先見的知見を提供すると考えられる。本講演によって示されたER α /Sp1を介する新たなエストロゲン転写活性化機構の詳細な解明ならびに包括的なエストロゲン作用機構の理解の進展は、エストロゲンをはじめとするホルモンが深く関わる生理学的ならびに病態生理学的な機能の解明に寄与するものと考えられる。

講演終了後、活発な多数の質疑応答がなされ、この分野の関心の高さを象徴するとともに、最新の研究成果にふれることができたことは大変有意義であった。このような機会を与えていただいた卒後教育委員会のご後援に心より感謝申し上げます。

(文責 池田和博)