

# Protein acetylation and histone deacetylase expression associated with malignant breast cancer progression

|       |  |
|-------|--|
| メタデータ | 言語: English<br>出版者:<br>公開日: 2010-03-20<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者: 鈴木, 純子<br>メールアドレス:<br>所属: |
| URL   | <a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2000941">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2000941</a>  |

順天堂大学 博士 (医学)  
氏 名 鈴木 純子

論文題目 Protein acetylation and histone deacetylase expression associated with malignant breast cancer progression (乳腺腫瘍の癌化過程における蛋白アセチル化とヒストン脱アセチル化酵素の発現変化)

#### 論文内容の要旨

**[背景]** ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) の過剰活性はヒストンやその他の蛋白のアセチル化低下を誘発し、癌化に関与する遺伝子発現を変化させる。しかし、乳腺腫瘍の癌化・癌進行過程での HDAC の発現や蛋白アセチル化の変化はまだ解明されておらず、HDAC 阻害剤の効果を予測するマーカーも明らかになっていない。

**[方法]** 我々は、正常乳腺・非浸潤性乳管癌 (DCIS)・浸潤性乳管癌 (IDC)を同一切片上に認める 58 の乳癌手術検体、および乳房縮小形成術で得た 22 の正常乳腺において、アセチル化されたヒストン H4 (ac-H4)・H4K12 (ac-H4K12)・ $\alpha$ -tubulin (ac-tubulin)と HDAC1・HDAC2・HDAC6 の発現レベルを免疫組織学的に評価した。

**[結果]** 正常乳腺上皮細胞と DCIS との間でヒストンのアセチル化の著明な減少を認めた ( $p < 0.0001$ )。大部分の症例では DCIS と IDC ではアセチル化のレベルに変化を認めなかったが、一部の症例では DCIS から IDC への進行とともに ac-H4 と ac-H4K12 の更なるレベル低下を認めた。アセチル化よりも低下の度合いは少ないものの、HDAC の発現も有意に低下した ( $p < 0.0001$ )。ホルモン受容体陽性と比べて陰性の腫瘍、低・中間グレードと比べて高グレードの腫瘍において、正常から DCIS での ac-H4 と HDAC1 のレベルがより顕著に低下した。

**[結論]** 正常乳腺から DCIS・IDC と進行するにつれ、全般的にアセチル化低下が認められた。乳癌早期の段階で既にアセチル化の低下は起きており、HDAC 阻害剤はこの低下を逆転させることが予測され、これらのアセチル化のマーカーが HDAC 阻害剤の治療効果を予測するマーカーとして有用となる可能性が示唆されるが、臨床試験での評価が待たれる。また、ホルモン受容体陰性や HER2 陰性の検体においてもアセチル化低下が認められており、HDAC 阻害剤が治療方法選択肢の少ないホルモン受容体陰性や HER2 陰性乳癌においても治療の選択肢となりうると期待される。