

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2346 号

Transcriptomic analysis of hormone-sensitive patient-derived endometrial cancer spheroid culture defines Efp as a proliferation modulator

ホルモン感受性患者由来子宮内膜がんスフェロイド培養系におけるトランスクリプトーム解析に基づく Efp の増殖モジュレーターとしての役割

楊 久榮 (よう きゅうえい)

博士 (医学)

論文内容の要旨

子宮内膜がん (EC) の 8 割はホルモン応答性であり、そのホルモン作用を解明することは病態理解と診断・治療法開発のために有用と考えられる。EC のホルモン作用解析のモデル細胞系として Ishikawa 細胞株が知られているが、実臨床を反映するがんモデルはほとんど確立されていない。近年、患者腫瘍組織からスフェロイド三次元培養法に基づき、エストロゲン受容体 (ER) を高発現しエストロゲン応答性を呈する EC の患者由来がん細胞 (patient-derived cancer cells: PDC) として EC-PDC が樹立された。本研究では、この EC-PDC 培養系と Ishikawa 細胞を用いて、エストロゲン応答性 TRIM (tripartite motif protein) タンパク質 Efp の発現調節と機能を解析した。

EC-PDC と Ishikawa 細胞を 17β -エストラジオール (E2) 処理し、*EFP* 遺伝子の発現性を定量した。*EFP* 遺伝子プロモーターとエストロゲン応答配列 (ERE) を挿入したルシフェラーゼレポータープラスミドを用いて、EC 細胞における *EFP* の転写活性を解析した。*EFP* の ERE への ER 結合性をクロマチン免疫沈降法にて検討した。Efp 特異的 siRNA (siEfp) を EC-PDC に導入し、細胞内 ATP 定量によりスフェロイド増殖への影響を解析し、遺伝子発現変化をマイクロアレイ解析し Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) によりパスウェイ抽出して、Efp により制御される遺伝子を探索した。

EC-PDC では Ishikawa 細胞と同様に、E2 による Efp の発現上昇が認められた。*EFP* の ERE 領域は E2 応答性の転写活性を示し、クロマチン免疫沈降法において、E2 依存性に ERE への ER 結合性が増加した。Efp siRNA 導入 EC-PDC において、有意に *EFP* mRNA 発現とスフェロイド増殖が抑制され、細胞周期関連因子群と炎症・免疫系因子群の遺伝子発現が低下した。

本研究により、患者由来 EC 培養系で Efp はエストロゲン応答遺伝子として機能し、複数のシグナル経路の遺伝子発現を調節して腫瘍増殖に関わる可能性が示唆された。Efp は EC のエストロゲンシグナルの重要な作用点であり、がん診断・治療の分子標的への臨床応用が期待される。