

令和3年12月21日

愛知医科大学

乳がん無再発生存期間に関与する遺伝子を同定し、その機能を解明

～新規ユビキチン化酵素活性化因子の同定～

現在、乳がんは女性が罹患する最多の悪性腫瘍です。新たに乳がんと診断されるのは世界で約230万人（2020年）、日本では約93,000人（2018年）にのぼります。

こうした乳がんは、早期発見・早期治療により治癒が期待できる一方で、多くの方がその後の再発に苦しんでいます。しかし現在、乳がん再発の分子メカニズムは充分には解明されていません。今回、愛知医科大学医学部病理学講座角田拓実研究員、笠井謙次教授らの研究グループは、東京都医学総合研究所（佐伯泰プロジェクトリーダー）、久留米大学バイオ統計センター（室谷健太教授、兼 愛知医科大学客員教授）との共同研究により、乳がんの無再発生存期間に関与する遺伝子を同定・命名し、その機能を解明しました。

研究成果は2021年12月20日、分子生物学学術誌「EMBO reports」に掲載されました。

＜研究成果のポイント＞

- ✓ 発現低下により乳がんの無再発生存期間が短縮する遺伝子を同定し、ENTREPと命名した。
- ✓ ENTREPはユビキチンE3リガーゼITCHの新規活性化因子であった。
- ✓ ENTREPはITCHのユビキチン化基質であるケモカイン受容体CXCR4のユビキチン化と細胞表面から細胞内小胞体への取込みを亢進した。
- ✓ ENTREP発現低下によりCXCL12-CXCR4によるがん細胞運動能やがん幹細胞化が亢進した。

1. 研究の背景

従来から乳がんなど多くのがん種で、液性因子（リガンド）CXCL12の刺激を受けたケモカイン受容体CXCR4が、がん細胞内の情報伝達機構を活性化し、がん細胞の細胞運動能やがん幹細胞化を亢進させることが知られています。愛知医科大学医学部病理学講座でも、乳がんのCXCR4遺伝子発現調節機構を研究し、その成果を発表してきました¹⁾。

一方同講座では、多数の乳がん症例を解析した複数の発現遺伝子データベースを比較検討する過程で、FAM189A2との名称で登録されていた遺伝子が、多くの乳がん症例で発現低下

していることに着目していました²⁾。しかし FAM189A2 遺伝子産物の研究成果は報告されておらず、その機能は全く不明でした。

- 1) Inaguma S, Riku M, Ito H, Tsunoda T, Ikeda H, Kasai K.

GLI1 orchestrates CXCR4/CXCR7 signaling to enhance migration and metastasis of breast cancer cells. **Oncotarget** 2015 Oct 20;6(32):33648-57. doi: 10.18632/oncotarget.5203.

- 2) Riku M, Inaguma S, Ito H, Tsunoda T, Ikeda H, Kasai K.

Down-regulation of the zinc-finger homeobox protein TSHZ2 releases GLI1 from the nuclear repressor complex to restore its transcriptional activity during mammary tumorigenesis. **Oncotarget** 2016 Feb 2;7(5):5690-701. doi: 10.18632/oncotarget.6788.

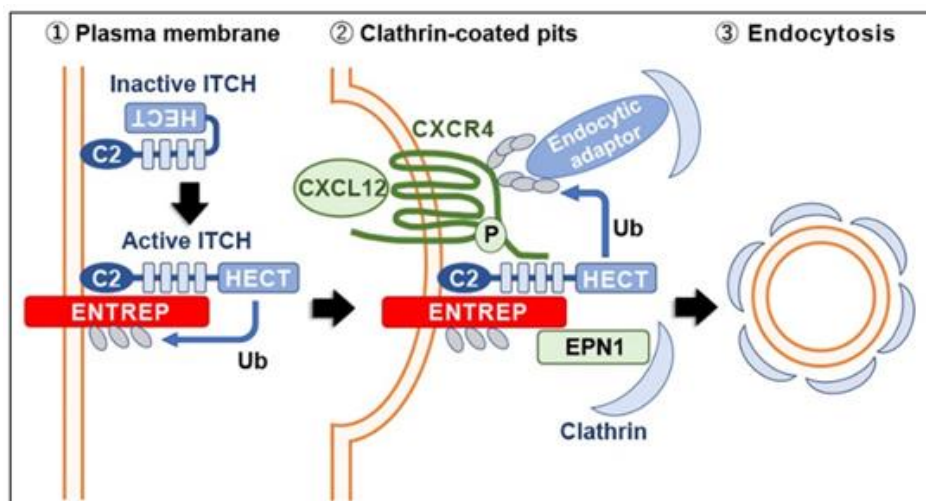
II. 本研究の成果

今回 20 年以上経過を追った欧米の乳がん 3,951 症例のデータを用いて、20%の症例が再発するまでの期間を解析したところ、FAM189A2 高発現群は 45 カ月であるのに対し、FAM189A2 低発現群は 23.5 カ月で再発していました。さらにホルモン受容体陽性乳がん 1,933 例の解析では、5 年以内の再発率が FAM189A2 高発現群では 17.1%であるのに対し、FAM189A2 低発現群では 31.0%と増加していました。

そこでヒト乳がん細胞株から改めて FAM189A2 遺伝子を抽出し解析した所、同遺伝子産物は 450 アミノ酸からなる細胞膜貫通タンパク質であり、細胞内小胞（エンドゾーム）の形成・輸送に関わる EPN1 と結合すること、また PPxY モチーフと呼ばれる特徴的配列を介して HECT 型ユビキチン E3 リガーゼ ITCH と結合しこれを活性化すること、さらに ITCH のユビキチン化基質として知られていた CXCR4 のユビキチン化と細胞表面からエンドゾームへの取込みを亢進させることを見出しました（下図）。

さらに CRISPR/CAS9 システムを用いた分子生物学的実験手法を用い、人工的に FAM189A2 遺伝子を破壊した乳がん細胞株を作成し解析した所、同細胞株では CXCL12 刺激下でも CXCR4 は細胞表面に表出し続け、細胞運動能や幹細胞化も亢進していることが証明されました。

従来から ITCH を活性化する因子として NDFIP1 や N4BP1 と呼ばれる遺伝子産物が報告されています。しかし今回の FAM189A2 は、これらとはがん症例での発現状況、細胞内局在、タンパク構造や分子進化が異なることから、研究チームは FAM189A2 を新規ユビキチン化酵素活性化因子 ENTREP (ENDosomal TRansmembrane binding with EPsin)と命名し、遺伝子データベースに登録しました (LC496047.1 DDBJ/EMBL-EBI/GenBank database)。



III. 本研究成果の社会的意義と今後の展開

ENTREP は乳がんのみならず、多くの肺がん、頭頸部がん症例でも発現低下しています。その為、今回発見した ITCH を介する CXCR4 制御以外にも、がん細胞の性状に関わる多くの受容体制御に関わっている可能性が示唆されます。今後は ENTREP により制御される他の受容体を探索し、ENTREP によるがん再発の分子メカニズムの全容を解明すると共に、ENTREP 発現の多寡を踏まえた乳がん患者の層別化と適切な個別化医療に結び付けたいと考えています。

IV. 論文情報

タイトル : *ENTREP/FAM189A2 encodes a new ITCH ubiquitin ligase activator that is downregulated in breast cancer.*

(乳がんで発現低下している ENTREP/FAM189A2 は ITCH ユビキチンリガーゼの新規活性化因子をコードする)

著者 : 角田拓実¹、陸美穂¹、山田徳香¹、土屋光²、富田拓哉²、鈴木美奈子¹、木付麻里¹、猪子誠人¹、伊藤秀明¹、室谷健太³、村上秀樹^{1,4}、佐伯泰²、笠井謙次¹

1. 愛知医科大学医学部 病理学講座
2. 東京都医学総合研究所 蛋白質代謝プロジェクト
3. 久留米大学 バイオ統計センター
4. 現職・日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院病理部

掲載誌 : EMBO reports (日本時間 12 月 20 日 20 時) doi: 10.15252/embr.202051182.

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業 (19K16569, 19K06671, 20K16182, 20K16205, 18K07031, 18H05498, 19K07449) の支援を受けて行われました。

＜問い合わせ先＞

研究に関すること

愛知医科大学医学部 病理学講座

笠井 謙次 教授

TEL: 0561-62-3311 （内線: 12262、12265）

FAX: 0561-61-2350

e-mail: kkasai@aichi-med-u.ac.jp

報道担当

愛知医科大学 庶務課

TEL: 0561-61-5396

FAX: 0561-62-6690

e-mail: syomu@aichi-med-u.ac.jp