

クロマチンプロファイルによって同定された ER 結合領域のアクセシビリティが低下している ER 陽性乳がんの一群

背景：

エストロゲン受容体 (ER) シグナルに依存した細胞増殖は、ER 陽性乳がんの重要な特徴の一つである。ER の機能阻害は、ER 陽性乳がんにおいて、一般的かつ効果的な治療法として用いられている。しかし、約 20%の ER 陽性乳がんは、早期または晩期再発を来す。本研究では、内分泌療法抵抗性の生まれるメカニズムとして、ER シグナル経路に関連するエピゲノム状態に、患者間差があるのではないかとする仮説の下、患者間のエピゲノムの違いを調べることを目的とした。

方法：

42 例の手術検体 (ER 陽性 35 例, トリプルネガティブ症例 7 例) に対して ATAC-seq を行い、加えて公共データベースである TCGA 乳がんコホートの ER 陽性検体 45 例の ATAC-seq データの再解析を行なった。

結果：

ATAC-seq 解析により、遺伝子発現制御領域 (cis-regulatory elements: CREs) の解析を行い、クロマチンアクセシビリティによって、ER 陽性検体を 3 つのサブグループに分類した。そのうちの一つのサブグループは、腫瘍における ER 自体の発現や ER 標的遺伝子の発現は維持されているにもかかわらず、ER 結合領域のアクセシビリティが低下していた。同様のサブグループは TCGA 乳がんコホートでも観察された。

結論：

本研究は、ER 発現は低下していないが ER 結合領域のアクセシビリティが低下している症例、すなわち通常の診療で用いられる ER に対する免疫組織化学染色では識別できない症例群の存在を明らかにした。これらの腫瘍と内分泌療法抵抗性との関係を明らかにすることは今後の課題である。

