

2021 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	島田 緑
研究機関名	山口大学
所属部署名	共同獣医学部
役職名	教授
研究課題名	プロリン異性化による立体的ヒストンコードの解明
研究実施期間	2021 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日

研究成果の概要

プロリンはシス-トランス変換（異性化）によりタンパク質の構造を大きく変化させる、重要なアミノ酸である。ペプチジルプロリルイソメラーゼ（プロリン異性化酵素）は、プロリンのシス-トランス異性化反応を触媒する酵素群で、3 つのファミリーが存在する。その中で、免疫抑制剤として有名な FK506 に結合する FKBP ファミリーはヒトでは 16 種類存在する。私は、医療ビッグデータから再発性乳がんの予後不良因子を探索した結果、プロリン異性化酵素 FKBP52 を同定した。FKBP52 は ER α 陽性乳がん患者さんで高発現すると予後不良になる。この理由を明らかにするため解析を行ったところ、FKBP52 はエストロゲン受容体 α (ER α) と BRCA1 の結合を促進させ、ER α を安定化させることが分かった。FKBP52 と相同性が高い FKBP51 は、FKBP52 の機能とは逆に ER α を分解することが分かった。重要なことに、内分泌治療抵抗性となった乳がん細胞株 (MFR: MCF7 derived fulvestrant resistance) に対しても、FKBP52 を阻害することで、ER α の発現量およびがん細胞の増殖を抑制できる結果が得られた。以上の研究成果は、ER α 陽性乳がんの患者さんに対して問題となる ER α の活性化による乳がんの再発に対して理解を深めることとなり、新たなバイオマーカーの発見、効果的な治療法開発へと展開することが期待できる。