

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	乳がんの予防法・治療法の改善に向けた核内受容体 PXR の機能解析				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	保坂 卓臣
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	吉成 浩一
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	志津 怜太
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	保坂 卓臣

講演題目	ER $\alpha$ 陽性乳がん細胞の核内受容体 PXR 依存的な増殖抑制
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>乳がんは乳腺組織に生じるがんであり、その発生にはエストロゲンが深く関わっている。核内受容体 PXR は肝臓に高発現する異物応答性転写因子であり、薬物代謝酵素などの発現を誘導する。当研究室は PXR と肝がんの関連性を解析し、PXR の活性化は肝細胞増殖や前がん病変の発生を促進する一方で、肝腫瘍の進展や悪性化を抑制することを報告した。PXR と乳がんの関係については、約 5 割の乳がん組織検体で PXR の発現が認められること、PXR が乳がん細胞株のアポトーシスを誘導することなどが報告されているが、乳がん細胞の増殖に対する PXR の影響は不明である。そこで、本研究ではエストロゲン受容体<math>\alpha</math> (ER<math>\alpha</math>) 陽性乳がん細胞の増殖に対する PXR の影響を明らかとすることで、乳がんの特徴・性質をより深く理解し、新たな乳がん治療法の開発に貢献することを目指した。</p> <p>DD タグ融合ヒト PXR (hPXR) 発現プラスミドを ER<math>\alpha</math> 陽性乳がん細胞株 MCF7 に導入し、puromycin 存在下で培養して DD タグ融合 hPXR を安定発現する MCF7 細胞株 (DD-hPXR-MCF7 細胞) を作製した。DD タグ融合タンパク質の発現量は Shield1 の処置濃度により調節可能である。DD-hPXR の発現は抗 DD タグ抗体又は抗 PXR 抗体を用いたウェスタンブロットにより確認した。細胞増殖は WST-8 アッセイ及びチミジンアナログ EdU の取り込みにより評価した。各種遺伝子の mRNA レベルは RT-qPCR により測定した。</p> <p>ウェスタンブロットの結果、DD-hPXR タンパク質の発現量が Shield1 濃度依存的に増加することが確認された。WST-8 アッセイにより相対的な細胞数を測定したところ、DD-hPXR-MCF7 細胞の増殖は Shield1 濃度依存的に抑制され、hPXR アゴニスト rifampicin の共処置によりその抑制作用が増強された。さらに、Shield1 及び rifampicin の共処置は EdU の取り込みも有意に低下させた。MCF7 細胞はエストロゲン依存的に増殖し、転写因子 FOXA1 は ER<math>\alpha</math> による転写活性化を促すパイオニア因子として知られている。そこで、ER<math>\alpha</math> 及び FOXA1 標的遺伝子の mRNA レベルを測定したところ、Shield1 及び rifampicin の共処置により抑制されたことから、ER<math>\alpha</math> の転写活性が PXR 活性化により抑制される可能性が示された。そのため、エストロゲン依存的な細胞増殖も PXR 活性化により抑制されるのではないかと考え、17<math>\beta</math>-estradiol による細胞増殖促進に対する PXR 活性化の影響を評価したところ、17<math>\beta</math>-estradiol 依存的な細胞増殖は Shield1 と rifampicin の共処置により抑制された。以上の結果より、PXR は ER<math>\alpha</math> 又は FOXA1 の抑制を介してエストロゲン依存的な乳がん細胞の増殖を抑制することが示唆された。PXR 活性化薬は PXR 発現乳がんの治療に有用である可能性がある。</p>