

β -エストラジオールはマウス乳腺腫瘍FM3A細胞からのリポ蛋白質リパーゼの分泌を促進させる

藤井朋保、小笠原瑞穂*、上敷領淳、森田哲生

Biol Pharm Bull. 2020;43(9):1407-1412.

β -Estradiol Enhanced Secretion of Lipoprotein Lipase from Mouse Mammary Tumor FM3A Cells

Tomoyasu Fujii, Mizuho Ogasawara, Jun Kamishikiryo, Tetsuo Morita

Abstract The role of β -estradiol (E2) in lipoprotein metabolism in mammary tumors is unclear, therefore, we investigated the effect of E2 on the secretion of lipoprotein lipase (LPL) from mouse mammary tumor FM3A cells. E2-treated cells increased the secretion of active LPL from FM3A cells in a time- and dose-dependent manner. Activity of mitogen-activated protein kinase (MAPK) was increased in the tumor cells treated with E2, and enhanced secretion of LPL was suppressed by MAPK kinase 1/2 inhibitor, PD98059, extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 inhibitor, FR180204, p38 MAPK inhibitor, SB202190, and phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitor, LY294002. In addition, the effect of E2 on LPL secretion was markedly suppressed by an inhibitor of mammalian target of rapamycin complex (mTORC) 1 and 2, KU0063794, but were not by a mTORC1 inhibitor, rapamycin. Furthermore, a small interfering RNA (siRNA)-mediated decrease in the expression of rapamycin-insensitive companion of mTOR (Rictor), a pivotal component of mTORC2, suppressed secretion of LPL by E2. These results suggest that the stimulatory secretion of LPL by E2 from the tumor cells is closely associated with an activation of mTORC2 rather than mTORC1 possibly via the MAPK cascade.

抄録 乳腺腫瘍のリポ蛋白質代謝における β -エストラジオール (E2) の役割は不明である。そこで、マウス乳腺腫瘍 FM3A 細胞からのリポ蛋白質リパーゼ (LPL) の分泌に対する E2 の影響を調べた。E2 を投与した細胞は、FM3A 細胞からの活性型 LPL の分泌を時間および用量依存的に増加させ

た。E2 を投与した腫瘍細胞ではマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) の活性が上昇し、MAPK キナーゼ 1/2 阻害剤 PD98059, 細胞外シグナル調節キナーゼ (ERK) 1/2 阻害剤 FR180204, p38 MAPK 阻害剤 SB202190, ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (PI3K) 阻害剤 LY294002 によって LPL の分泌促進が抑制された。また、E2 の LPL 分泌促進効果は、mammalian target of rapamycin complex (mTORC) 1 および 2 の阻害剤である KU0063794 で顕著に抑制されたが、mTORC1 阻害剤であるラパマイシンでは抑制されなかった。さらに、small interfering RNA (siRNA) を介して、mTORC2 の重要な構成要素であるラパマイシンに依存しない mTOR のコンパニオン (Rictor) の発現を低下させると、E2 による LPL の分泌が抑制された。これらの結果から、E2 による腫瘍細胞からの LPL の分泌促進には、MAPK カスケードを介した mTORC1 ではなく、mTORC2 の活性化が深く関わっていると考えられる。

* Department of Pharmacy, Kochi Health Sciences Center

高知医療センター薬剤局