

Fatty acid 2-hydroxylase (FA2H) は乳がん細胞の遊走に対して 促進分子として機能する

平尾-鈴木雅代*、古賀貴之**、境絃樹、小林隆信***、石井祐次****、宮沢宏***、
瀧口益史*、杉原成美、戸田晶久**、大原正裕*****、竹田修三

Biochemical and biophysical research communications 531(2) 215-222 2020

Fatty acid 2-hydroxylase (FA2H) as a stimulatory molecule responsible for breast cancer cell migration

Masayo Hirao-Suzuki, Takayuki Koga, Genki Sakai, Takanobu Kobayashi,
Yuji Ishii, Hiroshi Miyazawa, Masufumi Takiguchi, Narumi Sugihara,
Akihisa Toda, Masahiro Ohara, Shuso Takeda

ABSTRACT The functional role of fatty acid 2-hydroxylase (FA2H) is controversial in the field of cancer biology due to the dual role of FA2H, particularly related to its interaction with triple-negative breast cancer (TNBC). A previous biochemical- and clinical-focused study suggested that FA2H could dampen TNBC aggressiveness. However, another epidemiological study demonstrated that FA2H expression is associated with shorter disease-free survival in TNBC cases. We reported that FA2H is a peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α)-regulated gene in human breast cancer MDA-MB-231 cells, *in vitro* experimental models for TNBC analysis. PPAR α activation by its ligand reportedly results in an aggressive MDA-MB-231 cell phenotype, as well as estrogen receptor α (ER α)-positive MCF-7 cells. The results of this study show that i) MDA-MB-231 cells express very low levels of FA2H compared to the MCF-7 cells, reflecting a low basal-level PPAR α -driven transcriptional activity compared to the MCF-7 cells, and ii) the increased FA2H expression stimulates the MDA-MB-231 and MCF-7 breast cancer cell migration without affecting proliferation. Taken together, our findings indicate that FA2H might be a breast cancer cell migration stimulator, independently of the ER α expression status.

抄録 がん生物学領域において、脂肪酸 2-水酸化酵素 (FA2H) はその報告された相反する二面的役割、特にトリプルネガティブ乳がん (TNBC) における「役割」については依然として結論を得ていない。具体的には、FA2H は TNBC の侵襲性を消失させることが報告されている一方で、他の疫学研究によると FA2H の発現は TNBC 症例において無病期間の短縮に関与することが示されている。我々は、ヒト TNBC のモデル細胞として知られる MDA-MB-231 細胞を用いて、FA2H がペルオキシソーム増殖因子活性化受容体・ (PPAR・) により正に制御される遺伝子であることを報告している。これまでに知られている PPAR・ の活性化基質は MDA-MB-231 細胞の侵襲性を高めるが、この促進はエストロゲン受容体・ (ER・) 陽性の MCF-7 細胞でも同様に確認できる。本研究により、i) MCF-7 細胞と比較して、MDA-MB-231 細胞に発現する FA2H のレベル極めて低い。これは、MCF-7 細胞と比べて MDA-MB-231 細胞における PPAR・ による転写活性が低いことと符合している。ii) FA2H の発現増加は細胞増殖に影響を与えることなく、MDA-MB-231 細胞と MCF-7 細胞の両細胞の遊走を刺激する、以上のことが示された。従って、本研究により、FA2H は ER α の発現の有無に係わらず、乳がん細胞の遊走刺激因子として機能することが示唆された。

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hiroshima International University (HIU)

広島国際大学薬学部

** Daiichi University of Pharmacy

第一薬科大学薬学部

*** Kagawa School of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University

徳島文理大学香川薬学部

**** Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

九州大学大学院薬学研究院

***** Department of Breast Surgery, JA Hiroshima General Hospital

JA 広島総合病院乳腺外科