

ホルモン受容体陽性マウス乳癌 FM3A 細胞における リポタンパク質リパーゼの調節機構に関する研究

福山大学大学院 薬学研究科 医療薬学専攻
博士課程 4 年 生化学研究室 藤井 朋保

我が国の乳癌罹患率は年々増加の一途を辿っており、現在その罹患者数は女性の癌患者の中では第 1 位である。最近の分析疫学により、その原因として肥満が挙げられている。また肥満は乳癌の予後悪化因子としても知られており、脂質代謝の異常は癌と密接に関係していると考えられる。中でもリポタンパク質の代謝は細胞の栄養素や構成成分の供給を担っているため、脂質代謝上非常に重要である。またリポタンパク質代謝を行うリポタンパク質リパーゼ (LPL) は癌細胞においても活発に合成・分泌が行われており、担癌宿主の癌性羸瘦や予後の悪化に関与しているとの報告もある。そこで本研究では、乳癌細胞の脂質代謝を解析するため、リポタンパク質の代謝を行っている LPL に着目し、ホルモン受容体陽性乳癌細胞であるマウス乳癌 FM3A 細胞を用いて、その分泌機構並びに脂質代謝の変動について解析を行った。

プロゲステロンによるマウス乳癌 FM3A 細胞からの LPL の分泌機構の解析

プロゲステロンは黄体ホルモンとも呼ばれ、卵巣や副腎などでコレステロールから合成されるステロイドホルモンであり、生殖機能の維持に不可欠なホルモンである。合成プロゲステロンであるメドロキシプロゲステロン酢酸エステル (MPA) は、乳癌並びに子宮体癌 (内膜癌) の内分泌療法に用いられている。また、担癌患者の癌性羸瘦に繋がる癌性食思不振に対し、改善作用が確認されており、海外では癌性食思不振に伴う悪液質症候群の治療薬としても承認されている。しかし、乳癌に対する抑制作用の詳細が検討段階であることや血栓症などの重要な副作用があることから、我が国では三次内分泌療法以降に使用されている。そこで乳癌細胞に対するプロゲステロンの作用の詳細を明らかにするため、強力な黄体ホルモン作用を有する MPA を用いて癌細胞の増殖に重大な役割を担う脂質代謝について、特に脂質の供給に関与している LPL に着目し、その分泌段階について解析した。その結果、MPA は LPL の活性化を行うことが確認された。その活性化機構として、膜プロゲステロン受容体を介した細胞内 cAMP 含量の増加、mitogen-activated protein kinase (MAPK) の活性化及び mechanistic target of rapamycin complex (mTORC) 2 の関与が示唆された。

エストラジオール (E2) による LPL 活性化機構の解析

エストロゲンは卵巣ホルモンとも呼ばれ、組織の成長・分化及び機能の制御を行う主要なステロイドホルモンであり、卵巣や脂肪組織において、プロゲステロンから生合成される。エストロゲンは様々な組織において重要な働きをしており、特にホルモン受容体陽性乳癌細胞の増殖において非常に重要な役割を果たしている。そこでエストロゲンの脂質代謝に対する作用をより明らかにするため、エストロゲンの中で最も強力な作用を示す E2 を用いて、LPL 分泌機構に対する影響を解析した。その結果、E2 は膜エストロゲン受容体を介した細胞内 cAMP 含量の増加、MAPK (ERK/p38) の活性化、PI3K 及び mTORC2 の関与が示唆された。E2 の作用は cAMP 含量や MAPK の活性化時間、そして LPL 活性化に PI3K が関与するなど、MPA による LPL 活性化機構と異なる部位が存在することを明らかにした。

細胞周期に対する分子標的薬による脂質代謝の変動に関する解析

ホルモン受容体陽性乳癌において、サイクリン D1 の過剰発現や細胞内シグナル伝達系の恒常的な活性化に伴うサイクリン依存性キナーゼ (CDK) 4/6 を介した細胞周期の進行促進は予後悪化の因子である。パルボシクリブは CDK4/6 に作用することで、細胞周期の S 期への進行を制御し、癌細胞の増殖を

抑制している。そこでパルボシクリブを用いて、細胞周期の制御による LPL 分泌機構への関与とそれに伴う細胞内脂質代謝の変動を解析した。その結果、パルボシクリブによる LPL 分泌の増加と細胞内脂質の蓄積増加が確認された。LPL をノックダウンした細胞を用いたところ、パルボシクリブによる細胞内への脂質蓄積が抑制されたことから、LPL による脂質の蓄積が明らかとなった。また LPL の分泌促進機構は、細胞内 Ca^{2+} 増加、 Ca^{2+} /カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼキナーゼ (CaMKK) 及びアデノシンリン酸化活性化タンパク質キナーゼ (AMPK) が関与していることが示唆された。

これらの結果から、ホルモン受容体陽性乳癌における LPL 分泌機構にはプロゲステロンやエストロゲンによる mTORC2 を介した LPL 活性化機構及びパルボシクリブによる AMPK を介した LPL 分泌促進機構が存在することが明らかになった (Fig. 1)。

また本研究の結果から、乳癌治療における内分泌療法は癌細胞の脂質代謝の面からもより有用であることが認められた。一方、細胞周期に対する分子標的薬による脂質代謝への関与を見出した。これらの研究成果により癌細胞の脂質代謝に着目した治療による癌性羸瘦の改善や薬物治療後の癌細胞の再活性化抑制等、新しい治療方法に貢献することが期待される。

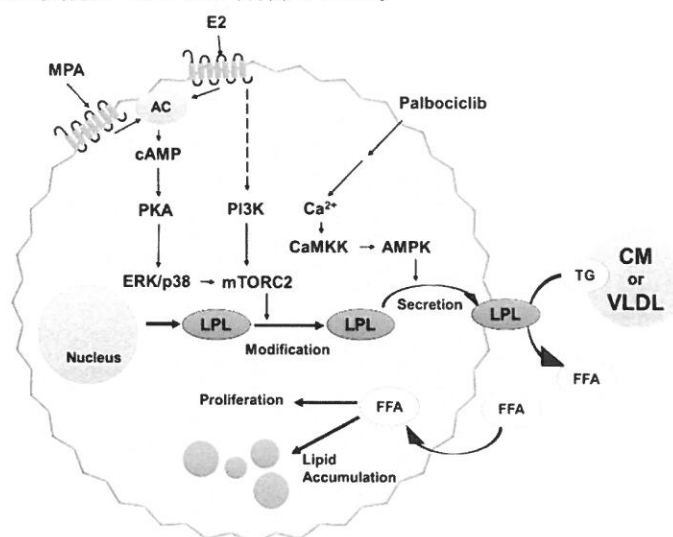


Figure 1. Secretion mechanisms of LPL in mouse mammary tumor FM3A cells.

発表論文

1. **Tomoyasu Fujii**, Mizuho Ogasawara, Jun Kamishikiryo, Tetsuo Morita. β -Estradiol Enhanced Secretion of Lipoprotein Lipase from Mouse Mammary Tumor FM3A Cells. *Biol Pharm Bull.* 2020;43(9):1407-1412.
2. **Tomoyasu Fujii**, Jun Kamishikiryo, Tetsuo Morita. The Effect of Medroxyprogesterone Acetate on the Secretion of Lipoprotein Lipase in Mouse Mammary Tumor Cells. *BPB Reports.* 2021;4(4):130-135

関連論文

1. 大久保友貴, **藤井朋保**, 相澤実穂, 藤岡奈緒美, 上敷領淳, 森田哲生. b-ヒドロキシ-b-メチル酪酸、アルギニン、グルタミン配合飲料の脂質代謝に対する効果 -リポタンパク質リパーゼの変動-. *医学と生物学*, (2019); Vol. 159 (2): i2 Oj02.
2. 田邊静香, 大久保友貴, **藤井朋保**, 上敷領淳, 本屋敷敏雄, 森田哲生. マウス肝組織における L-ロイシン代謝体、b-ヒドロキシ-b-メチル酪酸によるタンパク質合成の促進効果 -ラジオアイソトープ試験法による解析-. *医学と生物学*, (2021); Vol. 161 (2): i2 Oj01.

学会発表

第 80 回日本癌学会学術総会(横浜), 2021 年 10 月(他; 2017-2020, 4 件)

第 94 回日本生化学会大会(横浜), 2021 年 11 月(他; 2019-2020, 2 件)

関連学会

第 91 回日本生化学会大会(京都), 2018 年 9 月

第 141 回日本薬学会 年会(広島), 2021 年 3 月, 2 件(他; 2018-2020, 3 件)

第 13 回日本臨床栄養代謝学会中国四国支部学術集会(岡山), 2021 年 8 月

第 60 回日本薬学会 中国四国支部学術大会(愛媛), 2021 年 10 月(他; 2018, 2019, 2 件)