

4-メチル-2,4-ビス(4-ヒドロキシペンチル)ペント-1-エン(MBP)はエストロゲン受容体 β を標的とすることでヒト乳がんMCF-7細胞のG-1(Gタンパク質共役型エストロゲン受容体1のアゴニスト)に対する抵抗性を誘発する

平尾(鈴木)雅代*, 永瀬圭汰*, 末盛達也*, 堤佳菜*, 重森笑香*, 田中満崇*, 瀧口益史*, 杉原成美, 吉原新一*, 竹田修三

Biological and Pharmaceutical Bulletin, **44**, 1524-1529 (2021).

4-Methyl-2,4-bis(4-hydroxyphenyl)pent-1-ene (MBP) Targets Estrogen Receptor β , to Evoke the Resistance of Human Breast Cancer MCF-7 Cells to G-1, an Agonist for G Protein-Coupled Estrogen Receptor 1

Masayo Hirao-Suzuki, Keita Nagase, Tatsuya Suemori, Kana Tsutsumi, Egao Shigemori, Michitaka Tanaka, Masufumi Takiguchi, Narumi Sugihara, Shin'ichi Yoshihara, and Shuso Takeda

ABSTRACT Bisphenol A (BPA) has been shown to induce the activation of nuclear estrogen receptor α/β (ER α/β) in both in vitro and in vivo settings. We originally obtained a 4-methyl-2,4-bis(4-hydroxyphenyl)pent-1-ene (MBP), a possible active metabolite of BPA, strongly activating the ERs-mediated transcription in MCF-7 cells with an EC₅₀ of 2.8 nM (i.e., BPA's EC₅₀= 519 nM). Environmental estrogens can also target G protein coupled estrogen receptor 1 (GPER1), a membrane-type ER. However, the effects of BPA/MBP on GPER1, have not yet been fully resolved. In this study, we used MCF-7, a ER α /ER β /GPER1-positive human breast cancer cell line, as a model to investigate the effects of the exposure to BPA or MBP. Our results revealed that at concentrations below 1 nM MBP, but not BPA, downregulates the expression of GPER1 mRNA via upregulated ER β , and the MCF-7 cells pre-treated with MBP display resistance to GPER1 agonist G1-mediated anti-proliferative effects. Because GPER1 can act as a tumor suppressor in several types of cancer including breast cancer, the importance of MBP-mediated decrease in GPER1 expression in breast cancer cells is discussed.

抄録 ビスフェノール A は in vivo および in vitro 条件下で核内エストロゲン受容体 α/β (ER α/β) の活性化を引き起こす。我々が独自に見出した BPA の活性代謝物である 4-メチル-2,4-ビス(4-ヒドロキシペンチル)ペント-1-エン(MBP)は、MCF-7 細胞における ER を介した転写を強く活性化し、EC₅₀ 値は 2.8 nM であった (BPA の EC₅₀ は 519 nM である)。環境エストロゲン類は、細胞膜に存在する G 共役型エストロゲン受容体 1(GPER1)を標的とし得る。しかしながら、BPA/MBP による GPER1 への影響はまだ十分に解明されていない。本研究では、ER α /ER β /GPER1 陽性

であるヒト乳がん MCF-7 細胞を用いて、BPA/MBP の曝露影響を解析することを目的とした。MBP は 1 nM 以下の濃度で ER β を介して GPER1 mRNA の発現を低下させ、この条件下で MCF-7 細胞は GPER1 のアゴニストである G-1 による増殖抑制に対して抵抗性を示した。なお、この MBP の影響は同濃度の BPA では見られなかった。GPER1 は乳がんを含む様々なタイプのがんにおけるがん抑制因子として機能するため、MBP 曝露後の乳がん細胞内の GPER1 の発現低下について議論する必要がある。

* 広島国際大学薬学部

Laboratory of Xenobiotic Metabolism and Environmental Toxicology, Faculty of
Pharmaceutical Sciences, Hiroshima International University