

30P-0862

アリル炭化水素受容体の発現レベルの及ぼす Hsp90 阻害剤の効果

○木津 良一¹, 武田 久美¹, 中前 智子¹, 松本 彩香¹, 後藤 由佳¹, 眞田 法子¹
(¹同志社女大薬)

[目的] アリル炭化水素受容体 (AhR) はリガンド活性化型の転写因子であり、リガンド非結合状態では、Hsp90、XAP2、p23 などのタンパク質と複合体として細胞質に存在する。Hsp90 は代表的な分子シャペロンの一つで、AhR をはじめとする数多くのタンパク質と複合体を形成して、クライアントタンパク質の構造や安定性の維持に寄与している。Hsp90 には 2ヶ所の ATP 結合部位があるが、近年、ATP 結合部位に結合して Hsp90 の機能を阻害する化合物 (Hsp90 阻害剤) が見いだされ、その生理作用が注目されている。本研究では、Hsp90 の N 末側 ATP 結合部位に結合する Hsp90 阻害剤である 17-allylamino-demetoxygeldamycin (17-AAG) に着目し、17-AAG が AhR の発現レベルに及ぼす影響を培養細胞系において検討した。

[方法] COS-7 (サル腎臓由来)、LNCaP (ヒト前立腺がん由来)、MCF-7、T47D (ヒト乳癌由来) の各細胞を DMEM-10% FBS 培地 (含抗生物質) で培養した。各細胞を 17-AAG (0.01 ~ 1 μ M) で処理した後、細胞を回収し、タンパク質発現レベルは western blot 法で、mRNA 発現レベルは real-time PCR 法で解析した。

[結果及び考察] いずれの細胞においても、Hsp90 の発現レベルは 17-AAG 処理によって変動しなかった。AhR レベルは、LNCaP、MCF-7、T47D 細胞において著しく低下し、この低下は処理開始 15 分後の極めて早い段階においても観察された。COS-7 では 17-AAG の効果は見られなかった。一方、AhR の mRNA レベルは低下しなかった。そこで、各細胞を 17-AAG とプロテアソーム阻害剤である MG-132 で共処理したところ、AhR レベルの低下は減弱された。以上の結果から、17-AAG による AhR レベルの低下は、Hsp90 の不活性化により AhR が遊離してユビキチン化され、プロテアソームで分解されることに基づくと考えられた。