

29AB-am274

アンドロゲン受容体標的遺伝子の転写活性化に対する茶カテキンの抑制作用
○眞田 法子¹, 木下 由佳¹, 木津 良一¹ (¹同志社女大薬)

[目的] アンドロゲンは前立腺がんの発生や増殖に不可欠であり、転写制御因子であるアンドロゲン受容体 (AR) へ結合し作用を発現する。AR は細胞質で分子シャペロン heat shock protein (Hsp) 90 と結合し安定的に存在しているが、アンドロゲンが結合すると活性化され、標的遺伝子の転写を制御する。緑茶カテキンが前立腺がん細胞の増殖やアンドロゲン依存性転写活性化を抑制することが報告されているが、詳細な機構は不明である。そこで、アンドロゲンにより誘導された AR 標的遺伝子の発現に対する茶カテキンの抑制作用機構について検討した。

[方法] アンドロゲンは 5 α -dihydrotestosterone (DHT)、茶カテキンは (-)-epigallocatechin gallate (EGCG)、プロテアソーム阻害剤は MG-132、Hsp90 阻害剤は 17-AAG と novobiocin を使用した。ヒト由来前立腺がん LNCaP 細胞を各化合物で組み合わせて処置し、AR 標的遺伝子 (PSA、FKBP51) の mRNA 発現レベルを real-time PCR 法で、AR タンパク質の発現レベルを western blot 法で測定した。EGCG と AR、Hsp90 の結合は EGCG-conjugated CNBr-activated Sepharose beads を用いたプルダウンアッセイにより検討した。

[結果及び考察] DHT 存在下、EGCG は PSA、FKBP51 mRNA 発現や AR タンパク質発現を抑制したが、この作用は MG-132 処置により減弱した。17-AAG や novobiocin は、DHT 存在下、PSA、FKBP51 mRNA 発現や AR タンパク質発現を抑制した。Hsp90 と EGCG の結合が認められた。以上の結果から、DHT で活性化された AR 標的遺伝子の発現に対する EGCG の抑制作用機構の一部として、EGCG による AR タンパク質の発現抑制が考えられ、EGCG は Hsp90 を阻害することにより AR タンパク質の分解を促進することが示唆された。