

27W-am09

乳癌細胞におけるビタミン D 受容体を介したカルシウム活性化カリウムチャンネル $K_{Ca1.1}$ 発現・活性制御

Anowara KHATUN¹, 藤本 万由¹, 丹羽 里実¹, 鬼頭 宏彰¹, 鈴木 孝禎², 〇大矢 進¹
(¹京都薬大, ²京都府医大)

【背景及び目的】ビタミン D (VD) 摂取により乳癌リスクが減少することが知られており、活性化型 VD が乳癌治療薬として注目されている。一方、カルシウム活性化カリウムチャンネル $K_{Ca1.1}$ は、悪性度の高い乳癌細胞に高発現しており、転移性乳癌の薬物治療標的として期待されている。本研究では、VD 受容体 (VDR) アゴニストが $K_{Ca1.1}$ 発現・活性に及ぼす影響について検討した。

【方法】VDR と $K_{Ca1.1}$ が機能発現するヒト乳癌細胞株 MDA-MB-453 に VDR アゴニスト (calcitriol または calcipotriol) を 72 時間処置した際の細胞増殖抑制効果を WST-1 法により、 $K_{Ca1.1}$ mRNA 及びタンパク質発現変動をリアルタイム PCR 法及び Western blot 法により解析した。また、 $K_{Ca1.1}$ 活性は $K_{Ca1.1}$ 阻害剤 paxilline (1 μ M) を投与した際の脱分極反応を蛍光イメージングシステムにより解析した。

【結果及び考察】MDA-MB-453 細胞において、VDR アゴニスト (1 μ M) 処置により細胞増殖能は有意に抑制された。VDR アゴニスト処置群では、 $K_{Ca1.1}$ mRNA 及びタンパク質発現が顕著に抑制され、paxilline 誘発性の脱分極反応が有意に減少した。また、VDR アゴニストによる $K_{Ca1.1}$ 転写抑制の一部にはヒストン脱アセチル化酵素 HDAC2 のタンパク質分解が関与していることが示唆された。さらに、VDR アゴニストによる $K_{Ca1.1}$ 発現・活性抑制はプロテアソーム阻害剤 MG132 前処置により阻害された。以上より、VDR アゴニストによる乳癌細胞増殖抑制効果には $K_{Ca1.1}$ 転写抑制とタンパク質分解促進が少なくとも一部関与していることが示唆された。