

27W-am04

ヒト乳癌細胞における抗アンドロゲン剤によるカルシウム活性化カリウムチャンネル $K_{Ca1.1}$ 活性制御

○下澤 基¹, Anowara KHATUN¹, 鬼頭 宏彰¹, 丹羽 里実¹, 升野 祐里¹, 中園 裕利華¹, 大矢 進¹ (1京都薬大)

【背景・目的】従来のホルモン療法が奏功しないトリプルネガティブ乳癌に対して、抗アンドロゲン剤が奏功することが報告されている。一方、カルシウム活性化カリウムチャンネル $K_{Ca1.1}$ は、カルシウムシグナル制御に重要な役割を果たしており、その遺伝子増幅が乳癌細胞の増殖、遊走、浸潤を促進する。本研究の目的は、アンドロゲン受容体 (AR) 陽性ヒト乳癌細胞株 MDA-MB-453 における AR シグナルを介した $K_{Ca1.1}$ 発現・活性調節機構を明らかにすることである。

【方法】抗アンドロゲン剤 (bicalutamide, enzalutamide) を 48 時間処置、または AR siRNA をトランスフェクションした MDA-MB-453 細胞における $K_{Ca1.1}$ 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、 $K_{Ca1.1}$ 活性をパッチクランプ法と膜電位蛍光イメージング法により測定した。

【結果・考察】dihydrotestosterone (10 nM) 存在下、MDA-MB-453 細胞を抗アンドロゲン剤で処置したところ、 $K_{Ca1.1}$ mRNA 及びタンパク発現は有意に減少し、siRNA による AR 発現抑制は同様に $K_{Ca1.1}$ 発現を減少させた。また、 $K_{Ca1.1}$ 阻害剤 paxilline により抑制される外向きカリウム電流及び paxilline 誘発性脱分極反応は抗アンドロゲン剤処置により、いずれも有意に抑制された。さらに、抗アンドロゲン剤による $K_{Ca1.1}$ タンパク発現減少は、プロテアソーム阻害剤 MG132 により元のレベルに回復した。

以上の結果より、AR シグナルを介した $K_{Ca1.1}$ 転写抑制とタンパク分解促進機構が乳癌細胞に存在することが明らかになった。抗アンドロゲン剤による乳癌細胞増殖抑制作用にはこの $K_{Ca1.1}$ ダウンレギュレーションを介した $K_{Ca1.1}$ 活性制御が一部関与することが示唆された。