

26PA-am333S

男性ホルモン受容体標的遺伝子の転写活性化に対する緑茶ポリフェノールの抑制作用機構

○近澤 優希¹, 久保田 千尋¹, 中原 尚美¹, 西川 麻由¹, 木下 由佳¹, 眞田 法子¹, 木津 良一¹ (¹同志社女大薬)

[目的] 男性ホルモ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男性ホルモン受容体 (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、男性ホルモ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。緑茶ポリフェノールが前立腺がん細胞の増殖や男性ホルモ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、AR 標的遺伝子の転写活性化に対する緑茶ポリフェノール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)、緑茶ポリフェノールは (-)-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 細胞に各化合物を組み合わせる処置し、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 または Hsp90 との結合は 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 タンパク質発現を低下させたが、この作用は MG-132 処置により減弱した。17-AAG と 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。また、EGCG の Hsp90 への結合が認められた。以上の結果から、DHT による AR 標的遺伝子の転写活性化に対する EGCG の抑制作用機構の一部として、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し、AR タンパク質の発現レベルを低下させることが示唆された。