

28PA-am054

MCF-7 細胞運動能における PAF シグナルの影響

○桐谷 光夫¹, 谷川 和也¹, 米山 倅平¹, 小林 舞奈¹, 原田 史子¹, 唐澤 健¹ (¹帝京大薬)

【目的】好中球由来セリンプロテアーゼである Cathepsin G は、ヒト乳がん細胞株 MCF-7 において、がんの悪性化の指標である細胞凝集を惹起することが知られている。我々はその過程において、血小板活性化因子(PAF; Platelet-activating factor)の代謝酵素である I 型 PAF acetylhydrolase (PAF-AH) α 2 サブユニットの発現量が顕著に増加することを見出し、結果、乳がん細胞の運動能が亢進することを示してきた。しかしながら PAF は炎症やアレルギーなどの生理作用を担うことから、がんとの関与については知られていない。そこで本研究では、乳がん細胞の悪性化における PAF の働きを明らかにするために PAF receptor (PAFR) を介した PAF シグナルの探索を試み、その運動能について評価を行った。

【方法】MCF-7 細胞に PAFR Antagonist (CV-3988)を加え、メンブレンインサートポア(8.0 μ m)のトランスウェルを用い運動能の評価を行った。また PAFR siRNA を用い、遺伝子 knockdown し運動能への影響を評価した。PAFR のリガンドである cPAF を用いて刺激を加え、PAF シグナルの活性化を western blotting で評価した。同定された細胞内シグナルの阻害剤を用いて運動能の検討を行った。

【結果・考察】PAFR の Antagonist および siRNA によって MCF-7 細胞運動能が亢進することが示された。また、PAF シグナルの下流に ERK 経路が寄与していることが明らかとなった。さらに、ERK のリン酸化を阻害することで運動能が亢進したことから、MCF-7 細胞において ERK の活性化が運動能を制御していると考察された。これらの結果より、I 型 PAF-AH α 2 の発現量の増加に伴い細胞内 PAF 濃度が低下し、PAF シグナルの一つである ERK の活性が抑制されることで、乳がん細胞の悪性化が引き起こされるのではないかと考えられた。