

23R-am04

ビスフェノール A の活性代謝物 (MBP) の曝露影響：ER β の活性化を介した乳がん細胞の増殖促進

○平尾 雅代¹, 竹田 修三¹, 奥田 勝博², 瀧口 益史¹, 吉原 新一¹ (¹広島国際大薬, ²旭川医大)

【目的】ビスフェノール A (BPA) はポリカーボネートやエポキシ樹脂の原料として汎用されてきたが、その負の生体影響として乳がん促進作用が注目されている。BPA は *in vivo* および *in vitro* でエストロゲン受容体 (ER) の刺激作用を示すが、*in vitro* では環境レベルを超える高濃度の BPA が必要とされることから、*in vivo* で認められる BPA 曝露によるエストロゲン活性が説明できないという問題があった。我々は、これを説明できる可能性を秘めた BPA の代謝物 4-methyl-2,4-bis(4-hydroxyphenyl)pent-1-ene (MBP) を同定している。本研究では、乳がん細胞に対する MBP の曝露影響とその作用機序を明らかにすることを目的とした。

【方法】ヒト乳がん細胞 MCF-7 細胞を用い、MTS アッセイによる細胞増殖、ルシフェラーゼアッセイによる転写活性化、ウエスタンブロッティングによる ER 発現量変動の評価を行った。

【結果および考察】MBP は細胞増殖および E2 応答配列 (ERE) の活性化を指標とした転写を促進した。ER α は ERE に作用する主なサブタイプであるが、その発現が 1 nM の MBP 曝露によりタンパク質レベルで有意に抑制された。この ER α の発現抑制は MBP の親化合物である BPA ではみられなかった。MBP 曝露により ER/ERE を介した転写活性が亢進したにもかかわらず、ER α の発現が抑制されていたことから、ER β を介した転写の活性化が示唆された。そこで、MBP とともに ER β の選択的アンタゴニストである PHTPP を処理し、転写活性および細胞増殖を解析した。その結果、PHTPP により MBP 誘導性の転写活性および細胞増殖が抑制された。以上より、MBP は BPA と異なり、ER α の発現を抑制し、顕在化した ER β の活性化を介して乳がん細胞の増殖を促進することが明らかとなった。