

学位論文内容要旨

論文題目 酢酸メドロキシプロゲステロンはヒト乳癌細胞においてPI3K/Akt/NFκB経路を介してcyclin D1の発現を促進し細胞増殖に働く

指導(紹介)教授：倉智 博久

申請者氏名：関口 真紀

【目的】閉経女性に対するエストロゲン補充療法の副作用として、子宮体癌と乳癌の増加が重要である。子宮体癌は、エストロゲンに加えて酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)を併用することで予防されるが、その併用により乳癌の発症リスクが増加することが大規模臨床試験により報告されている。またMPAは正常乳腺の増殖を促進するとの報告もある。私はその機序の一端を明らかにするために、今回MPAがヒト乳癌細胞の増殖を促進するか否か、またその作用機序についても検討した。

【方法】プロゲステロンレセプター(PR)を有するヒト乳癌細胞の細胞株であるT47D細胞を用い、MPA(10 nM)を投与し以下の実験を行った。1)細胞増殖は、trypan blue exclusion testを行い生細胞数をカウントした。2) cyclin D1、Akt、NFκBの発現に対するMPAの効果を、各々の抗体を用いたwestern blottingで解析した。3) MPAによるcyclin D1発現促進にphosphatidylinositol 3(PI3)-kinase/Akt/NFκB経路が関与するか否かを、PRの選択的阻害薬(RU486)、PI3-kinaseの阻害剤(wortmannin)、IκBαのリン酸化阻害剤(BAY11-7085)、NFκBの核内移行阻害剤(SN50)の各阻害剤を用いて、western blottingで解析した。4) PRを有さないヒト乳癌細胞株MCF-7にPRのisoformであるPRAまたはPRBのcDNAを導入後、MPAがcyclin D1の発現に与える影響についてwestern blotting法で解析した。5) cyclin D1遺伝子のプロモーターの下流にルシフェラーゼ遺伝子を結合したキメラ遺伝子を用い、プロモーターアッセイを行った。

【結果】1) MPAはT47D細胞の増殖を促進し、これはRU486で抑制された。2) MPAはcyclin D1の発現およびAkt、IκBαのリン酸化を促進した。3) RU486はMPAにより促進されるcyclin D1の発現、AktおよびIκBαのリン酸化を抑制した。WortmanninはMPAにより促進されるcyclin D1の発現およびIκBαのリン酸化を抑制し、BAY11-7085、SN50はともにcyclin D1の発現とIκBαのリン酸化を抑制した。4) MPAはPRB存在下でcyclin D1の発現を促進したが、PRA存在下では効果がみられなかった。5) MPAはPRB存在下でcyclin D1の遺伝子の転写を促進した。

【結論】ヒト乳癌細胞において、MPAによる細胞増殖促進機序のひとつとして、MPAがPRBを介してPI3-kinase/Akt/NFκB経路を活性化し、cyclin D1の転写と発現を促進することが重要であることが示唆された。

(1, 200文字以内)

平成 年 月 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 関口 真紀

論文題目： 酢酸メドロキシプロゲステロンはヒト乳癌細胞において PI3K/Akt/NFκB 経路を介して cyclin D1 の発現を促進し細胞増殖に働く

審査委員：主審査委員

木村 理



副審査委員

本山 第一

副審査委員

比中 千史



審査終了日：平成 19 年 2 月 5 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

閉経女性に対するエストロゲン補充療法の副作用として、子宮体癌と乳癌の増加が重要である。子宮体癌は、エストロゲンに加えて酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) を併用することで予防されるが、その併用により乳癌の発症リスクが増加することが大規模臨床試験により報告されている。また MPA は正常乳腺の増殖を促進するとの報告もある。関口真紀氏はその機序の一端を明らかにするために、MPA がヒト乳癌細胞の増殖を促進するか否か、またその作用機序について検討することを目的とした。プロゲステロンレセプター (PR) を有するヒト乳癌細胞の細胞株である T47D 細胞を用い、MPA (10 nM) を投与し実験を行った。その結果 1) MPA は T47D 細胞の増殖を促進し、これは RU486 で抑制された。2) MPA は cyclin D1 の発現および Akt、IκBα のリン酸化を促進した。3) RU486 は MPA により促進される cyclin D1 の発現、Akt および IκBα のリン酸化を抑制した。Wortmannin は MPA により促進される cyclin D1 の発現および、IκBα のリン酸化を抑制し、BAY11-7085、SN50 はともに cyclin D1 の発現と、IκBα のリン酸化を抑制した。4) MPA は PRB 存在下で cyclin D1 の発現を促進したが、PRA 存在下では効果がみられなかった。5) MPA は PRB 存在下で cyclin D1 の遺伝子の転写を促進した。

本論文は、ヒト乳癌細胞において、MPA による細胞増殖促進機序のひとつとして、MPA が PRB を介して PI3-kinase/Akt/NFκB 経路を活性化し、cyclinD1 の転写と発現を促進することが重要であることが示唆されると結論している。以上により本研究が博士 (医学) に値するものと判断した。

(1, 200 字以内)