

報道関係各位

2020年1月31日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「エストラジオール/GPERは*in vitro*で乳管構造の完全性に影響を与える」 — 乳がん浸潤にエストラジオールとGPERの反応が引き金になる可能性 —

【ポイント】

- 三次元培養で作製した乳管モデルを用いて、エストラジオール^{※1}が、基底膜^{※2}や乳管構造を崩壊させるメカニズムをつきとめました。
- エストラジオールは、エストロゲン受容体の GPER^{※3}に結合して、MAPK シグナル伝達系を介して炎症性サイトカインの IL-1 β やマトリックスメタロプロテアーゼの MMP3 を分泌させることを明らかにしました。
- エストラジオールは、パイロトーシス、およびアポトーシスを誘導することを明らかにしました。
- 本研究成果は、乳がんの浸潤機構の解明と新規治療法開発への応用が期待できます。

東京医科歯科大学難治疾患研究所分子遺伝分野の三木義男教授、中西啓准教授、同大学院生の鄧宇らの研究グループは、三次元培養で作製した乳管モデルを用いて、エストラジオールが、IL-1 β やMMP3を分泌させて基底膜や乳管を崩壊させるメカニズムをつきとめました。この研究は文部科学省の科学研究費補助金の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Scientific Reports に、2020年1月28日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

女性ホルモンのエストロゲンは、エストロゲン受容体(ER)や G タンパク質共役受容体(GPER)と結合して標的遺伝子の転写を活性化します。エストロゲンとERとの結合は、乳がんの増殖に深く関与しており、エストロゲンの長期的曝露は、乳がん発症の原因の一つに考えられています。実際エストロゲンとERとの結合を阻害するタモキシフェンは乳がんの内分泌療法として使用されています。一方、GPERの発現も乳がんの悪性化(浸潤)に関わっています。乳がんの悪性化に伴い、GPERの発現が高くなる傾向が報告されています。エストロゲンは、がん関連線維芽細胞のGPERに結合して炎症性サイトカインのIL-1 β を産生して、がんの悪性化に関与することが示唆されています。乳房組織におけるエストロゲンとIL-1 β の生体内レベルの間には有意な正の相関関係がありますが、エストロゲンが乳房組織にどのような影響を及ぼすか明らかにされていません。

本研究グループは、乳腺組織で乳管を構成する細胞にGPERを発現することを確認しました。そこで、エスト

ロゲンが乳管構造にどのような影響を及ぼすのかを明らかにするため、ヒト非腫瘍形成乳腺上皮細胞 (MCF10A) で乳管モデルを構築して、エストロゲン存在化における乳管モデルに与える影響を調べました。

【研究成果の概要】

エストロゲンが乳管構造にどのような影響を及ぼすのかを明らかにするため、三次元培養でヒト非腫瘍形成乳腺上皮細胞 (MCF10A) による乳管モデルを構築しました。このモデルは、長期培養によって管腔の内腔に存在する細胞が脱落して、管腔構造を形成します。この乳管モデルを構成する細胞は、細胞同士が細胞間接着因子のカドヘリンで維持されて、乳管の周りは基底膜で覆われます。この乳管モデルに 32nM のエストラジオール (E2) を 7 日間作用させるとカドヘリンの消失、および基底膜の一部が崩壊しました (図1)。P53 をノックアウトさせた MCF10A は、長期培養によっても管腔の内腔に存在する細胞が脱落しません。この細胞で構築した乳管モデルに E2 を作用させると乳管構造が崩壊して、内腔に存在する細胞が基底膜の外に放出されました。

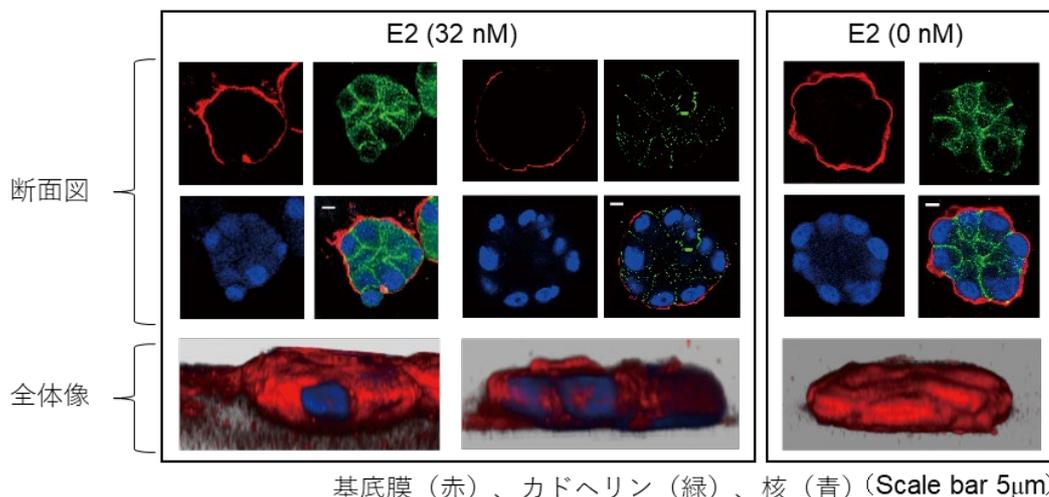


図1. E2によるカドヘリンの消失、および基底膜の崩壊

また、本研究グループは、E2 が MCF10A の GPER に結合して、cAMP-MAPK シグナル伝達が働き IL-1 β や MMP3 を分泌させることを明らかにしました。活性化 MMP3 は、カドヘリンの消失や基底膜を崩壊させて、MMP3 をノックダウンさせた細胞は、カドヘリンの消失は抑制されました。一方、IL-1 β は、MCF10A の IL-1 受容体に結合することで MAPK シグナル伝達系を活性化して新たな IL-1 β を分泌させます。この IL-1 β の分泌には、E2 が炎症性 Caspase1 を活性化してガスダーミン D を切断します。その N 末端ドメインが細胞質膜に結合し、プログラムされたネクローシス細胞死の一形態であるピロトーシスを誘導しました。同時に Caspase3 の活性化によるアポトーシスも誘導しました。組織免疫染色で浸潤性乳管がんの乳管を構成している細胞で Caspase1 と Caspase3 がともに活性化して、乳管構造の崩壊が検出されました。以上の結果から E2 の作用による乳がんの浸潤機構のモデル図を示しました (図2)。

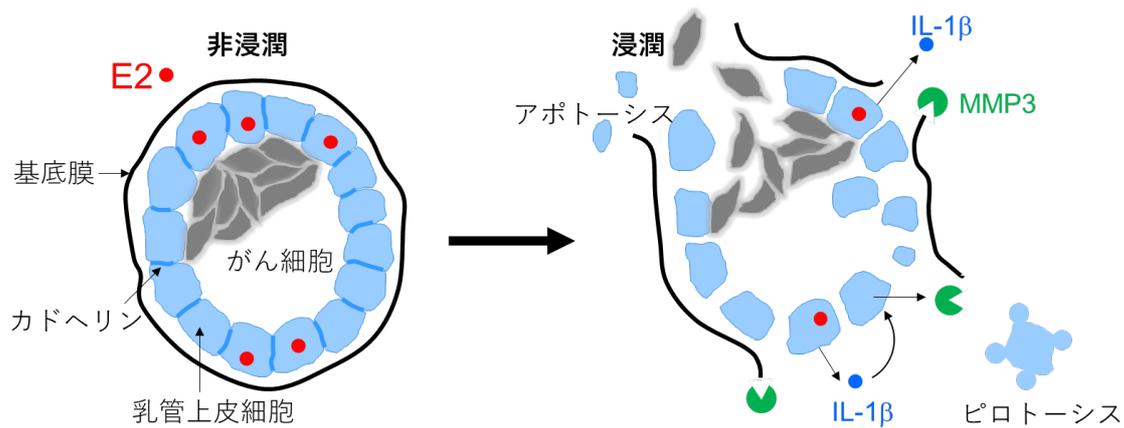


図2. E2の作用による乳がんの浸潤機構のモデル

【研究成果の意義】

エストロゲンは、GPER を介して炎症性サイトカインの IL-1 β や MMP3 を分泌させて細胞死を誘導し、乳管モデルの管腔構造を崩壊させました。今回使用した E2 の濃度(32 nM)は、比較的高濃度ですが生理的条件下の範囲内と考えられます。乳腺の腫瘍組織では、E2 の濃度が高くなることから E2 による乳管構造へのダメージが、乳がん細胞を浸潤させる一つの可能性として示唆されました。また、乳がんの内分泌療法としてタモキシフェンが使用されていますが、タモキシフェンは、GPER のアゴニストとして作用します。GPER の発現量は、悪性度の進行に対して正の相関性を示すことから、タモキシフェンの作用が、乳管構造を破壊して、乳管内のがん細胞を放出させる可能性も考えられます。従って、タモキシフェンの使用には GPER の発現量と乳がんの進行具合を検討することが重要です。さらに E2 と GPER の結合阻害が乳がんの浸潤抑制作用として、新規抗がん剤の標的として期待できます。

【用語解説】

※1 エストラジオール

女性ホルモンのエストロゲンの一つで、血中エストロゲンの主成分である。子宮内膜に対する生物学的活性が最も強いエストロゲンである。

※2 基底膜

基底膜は、ラミニンやIV型コラーゲンなどの構成タンパク質が網目状に繋がった構造をとり、乳腺組織では、乳管や小葉を包んでいる。この基底膜を破って外に出ているがんの状態を浸潤がんという。

※3 GPER (G protein-coupled estrogen receptor-1)

G タンパク質共役受容体の一つで、セカンドメッセンジャー(cAMP)を介してシグナルを伝達する。GPER の高発現は、乳がん、子宮体がん、卵巣がんで予後不良因子として考えられている。

【論文情報】

掲載誌: Scientific reports

論文タイトル: Estradiol/GPER affects the integrity of mammary duct-like structures *in vitro*

【研究者プロフィール】

鄧 宇 (トウ ウ) Deng Yu

東京医科歯科大学難治疾患研究所

分子遺伝分野 大学院生

・研究領域

分子生物学



中西 啓 (ナカニシ アキラ) Nakanishi Akira

東京医科歯科大学難治疾患研究所

分子遺伝分野 准教授

・研究領域

細胞生物学、分子生物学



三木 義男 (ミキ ヨシオ) Miki Yoshio

東京医科歯科大学難治疾患研究所

分子遺伝分野 教授

・研究領域

腫瘍生物学



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

分子遺伝分野 氏名 三木義男(ミキ ヨシオ)

氏名 中西啓(ナカニシ アキラ)

TEL: 03-5803-5825 FAX: 03-5803-0242

E-mail: miki.mgen@mri.tmd.ac.jp,

nakanishi.mgen@mri.tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp