

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-83C	16-219	高崎健康福祉大学
<b>題名(原題/訳)</b>		
ErbB2 and p38 $\gamma$ MAPK mediate alcohol-induced increase in breast cancer stem cells and metastasis. アルコールによる乳がん幹細胞と転移の増加は ErbB2 と p38 $\gamma$ MAPK が仲介している		
<b>執筆者</b>		
Xu M, Ren Z, Wang X, Comer A, Frank JA, Ke ZJ, Huang Y, Zhang Z, Shi X, Wang S, Luo J.		
<b>掲載誌</b>		
Mol Cancer. 2016; 15(1):52. doi: 10.1186/s12943-016-0532-4.		
<b>キーワード</b>		PMID:
アルコール、がん幹細胞、p38 $\gamma$ 、MCF7-ErbB2、転移、発がん促進		27416801
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> 過剰なアルコール曝露が乳がん発症の危険性を高め、転移と再発を増加させることは、疫学と実験研究の両方で示唆されている。先に我々は、アルコールは乳がん細胞の遊走/浸潤を亢進し、ErbB2/HER2[細胞受容体型チロシンキナーゼ]を過剰に発現しているがん細胞はアルコール曝露に対して感受性が高いことを示した。しかし、その機序は分かっていない。がん幹細胞(CSCs)は、がん転移と再発で重要な役割を果たしている。本研究は、アルコールによる乳がんの活動性の亢進に関係している機序について、CSCs への影響について焦点をあてて検討した。</p> <p><b>方法:</b> 乳がん発症モデルの FVB MMTV-neu マウスを使用した。アルコール(6.7%v/v)は液体飼料で約 12 ヶ月投与し、腫瘍の最大径が 20 mm に達した後、肺と大腸への腫瘍の転移を組織染色で、腫瘍での CD44、リン酸化 ErbB2、リン酸化 p38<math>\gamma</math> MAPK (p38<math>\gamma</math>) 発現レベルを免疫ブロット法で解析した。In vitro の実験系では、MCF7 細胞[ヒト乳がん由来細胞]と ErbB2 過剰発現 MCF 細胞を使用し、細胞へはアルコール(100 mg/dL)を 10 日間処置した。乳がん幹細胞はアルデヒド脱水素酵素活性の測定および CD44 の発現をフローサイトメトリーで解析して同定した。タンパク質は免疫ブロット法で測定した。細胞の遊走/浸潤は Transwell Migration System で解析した。</p> <p><b>結果:</b> 慢性アルコール曝露は、MMTV-neu マウスで乳がん幹細胞様の CSCs を増加し、肺と大腸への転移を亢進した。また、MMTV-neu マウスのアルコール負荷は、乳房腫瘍組織で p38<math>\gamma</math>のリン酸化(p-p38<math>\gamma</math>)を促進し、p-p38<math>\gamma</math>はリン酸化 ErbB2 と細胞の同じ位置に局在していた。ErbB2/HER2 を過剰発現した MCF7 細胞のアルコール曝露で、CSCs と腫瘍様塊(mammosphere)形成が増加した。また、アルコールは ErbB2/HER2 を活性化し、選択的に p-p38<math>\gamma</math>を増加し、その基質である SAP97 との相互作用を亢進した。さらに、MCF7 細胞では、ErbB2 と p-p38<math>\gamma</math>の発現が高いほど、CSCs が多かった。ErbB2 情報のチロホスチン AG825[EGFR チロシンキナーゼの阻害剤]による遮断で、ヘレグリン<math>\beta</math>1[ErB2と結合する乳がん関連遺伝子]やアルコールによる p38<math>\gamma</math>のリン酸化、ならびに p-p38<math>\gamma</math>と SAP97 の相互作用は消失した。RNAi による p38<math>\gamma</math>の発現抑制は、アルコールによる CSCs、腫瘍様塊、遊走/浸潤の増加を阻害した。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、p38<math>\gamma</math> MAPK が ErbB2 情報伝達下流にあり、アルコールによる乳がんの活動性亢進で重要な役割を果たしていることを示している。これまでの ErbB2/HER2 に加えて、p38<math>\gamma</math> MAPK はアルコールによる乳がん活動性亢進を防ぐ治療標的になると考えられる。</p>		