

18. 乳癌, とくに TNBC における Aquaporin の発現

半田 正,¹ 古谷 未央,² 井出 宗則¹
 瀬川 篤記,¹ 佐野 孝昭,¹ 堀口 淳³
 福田 利夫,⁴ 小山 徹也^{1,2}

- (1 群馬大院・医・病理診断学)
- (2 群馬大医・附属病院・病理部)
- (3 群馬大院・医・臓器病態外科学)
- (4 群馬大院・保・生体情報検査科学)

【目的】 Triple negative breast cancer (以下 TNBC) はホルモンレセプター, HER2 陰性乳癌で, その薬物療法抵抗性から現在では様々な研究がなされている. その一つとして水チャンネル蛋白であるアクアポリン (Aquaporin: AQP) との関係が報告された. 本研究ではこれまで Basal-like での発現が報告されている AQP1 に, 種々の乳癌での発現が報告されている AQP3,5 を加えて TNBC を含む乳癌での発現分布の差異, 予後因子との関係について検討した. 【対象と方法】 群馬大学医学部附属病院にて 2001~2010 年までに診断報告された乳癌 130 例のホルマリン固定・パラフィン包埋された材料を使用し, 免疫組織化学的手法で解析した. 【結果】 AQP1 では, 正常乳管上皮細胞で発現せず, 乳癌細胞で発現が増加した. 組織亜型の浸潤性乳管癌の中では, 乳頭腺管癌は 1 例のみの発現であった. また, ホルモン非依存性乳癌, TNBC, 核異型度 3 で高発現し, 細胞増殖活性が高い傾向であった. AQP3 では, 正常乳管上皮細胞に比べ乳癌細胞で発現が増加した. AQP5 では, 正常乳管上皮細胞に比べ乳癌細胞で発現が増加した. また, ホルモン非依存性乳癌, TNBC, 核異型度 3 で高発現し, 細胞増殖活性が高い傾向であった. AQP1, 5 両者陽性症例では, Basal-like, 核異型度 3 で多く見られた. 【結論】 AQP3 は乳癌に広く発現し, AQP1 と AQP5 は TNBC, 特に Basal-like, 高核異型度群で発現するという特徴が示唆された.

19. 胎盤での Cathepsin 遺伝子発現制御における IRE1 α および XBP1 の役割

岩脇 隆夫,^{1,2} 及川 大輔¹

- (1 群馬大・先端科学者育成ユニット)
- (2 理化学研究所 基幹研究所)

【背景・目的】 IRE1 α は小胞体ストレスに反応して XBP1mRNA のスプライシングを誘導する分子である. そのスプライシングを受けた XBP1mRNA から翻訳されるタンパク質は転写因子としての機能をもつ. ノックアウトマウスや生体イメージングの解析から IRE1 α および XBP1 が胎盤の形成において必須の分子であることも明らかになっている. しかし, これら IRE1 α および XBP1 の胎盤形成における分子機能の詳細はまだ解って

いない. そこで本研究の目的は同じく胎盤の形成に重要な Cathepsin 遺伝子の発現制御に対する IRE1 α 活性および XBP1 活性の影響を調査することである. 【方法】 マウス胎盤由来細胞株を用いて小胞体ストレス条件下や IRE1 α および XBP1 の過剰発現下での Cathepsin 遺伝子の発現レベルを PCR 法とルシフェラーゼレポーターアッセイ法により調査した. また IRE1 α および XBP1 欠損マウス由来の胎盤を用いて Cathepsin 遺伝子の発現レベルを PCR 法とマイクロアレイ法により調査した. 【結果】 Cathepsin 遺伝子のうち Cts7 および Cts8 とよばれるものの発現レベルがマウス胎盤由来細胞株において小胞体ストレス時に上昇した. また IRE1 α および XBP1 の過剰発現下でも Cts7 および Cts8 の発現レベルはプロモーター活性依存的に高まった. 逆に IRE1 α および XBP1 欠損マウス由来の胎盤における Cts7 および Cts8 の発現レベルは野生型マウスの胎盤に比べ半分以下にまで低下していた. プロモーターの段階的な短縮により XBP1 応答性エレメントを探したところ Cts7 および Cts8 共に転写開始点の上流 100bp 付近に 2 つあることがわかった. 【考察・結論】 胎盤において IRE1 α は XBP1 の転写因子としての機能を介し, Cts7 および Cts8 遺伝子の発現を活性化している.

20. 強皮症の皮膚線維化におけるノルエピネフリンの役割

上原 顕仁, 山田 和哉, 内山 明彦
 荻野 幸子, 横山 洋子, 竹内 裕子
 石川 治, 茂木精一郎

(群馬大院・医・皮膚科学)

ノルエピネフリンは, 寒冷刺激やストレスによって産生され, レイノー現象の病態に関与することが知られているが, 強皮症の皮膚線維化における役割は不明である. 本研究は強皮症の皮膚線維化におけるノルエピネフリンの役割を解明することを目的とした. 強皮症の線維化に関与すると推定されている IL-6 について, 健常人及び強皮症患者由来の皮膚線維芽細胞を用いて検討を行った. ノルエピネフリン刺激によって線維芽細胞から, 濃度, 時間依存性に IL-6 産生がみられ, 強皮症由来線維芽細胞では正常由来と比べて亢進していた. また, α アドレナリン受容体作動薬であるオキシメタゾリン刺激では IL-6 産生はみられず, β 受容体作動薬であるイソプロテレンール刺激では IL-6 産生がみられた. 他方, β 受容体阻害剤であるプロプラノロール処理によってノルエピネフリンによる IL-6 産生が抑制された. これらの結果より, ノルエピネフリン刺激による IL-6 産生は, 主に β 受容体を介することが示唆された. また, 細胞内シグナルについて検討を行い, ERK のリン酸化がノルエピネフ