

II－9 Carbonyl reductase 1 は eIF2 シグナルを介して卵巣癌細胞増殖を抑制する

○門ノ沢結花¹ 横山美奈子¹ 多田羅洋太² 藤田敏次³
横山良仁¹

(弘前大学大学院医学研究科産科婦人科学講座¹ 弘前大学大学院
医学研究科分子生体防御学講座² 弘前大学大学院医学研究科
ゲノム生化学講座³)

【目的】卵巣癌細胞での carbonyl reductase 1 (以下 CBR1) 蛋白質の高発現が、癌細胞の増殖・転移を抑制することが報告されている。しかし、その機序は不明な点が多い。本研究では、ヒト CBR1 (hCBR1) 蛋白質を恒常的に過剰発現するヒト卵巣癌細胞 (hCBR1 過剰発現株) を作製し、CBR1 の作用機序を解明する。

【方法】ヒト卵巣癌細胞株 (OVCAR-3、SK-OV-3) に hCBR1 発現カセットを有するプラスミドベクターを導入し、hCBR1 過剰発現株を作製した。hCBR1 過剰発現株、陰性対照株、野生型細胞の腫瘍増殖速度を比較した。さらに、hCBR1 過剰発現株における細胞内シグナル伝達経路の変動を調べるため、liquid chromatography followed by mass spectrometry (LC-MS/MS) でプロテオーム解析を行い、hCBR1 の発現量との相関が認められた蛋白質に関してバスウェイ解析およびネットワーク解析を行った。

【結果】hCBR1 過剰発現株 (OVCAR-3 では 2 種類、SK-OV-3 では 4 種類)、陰性対照株 (OVCAR-3 及び SK-OV-3、3 種類ずつ) を作製した。細胞増殖速度を比較した結果、野生型細胞および陰性対照株と比較して hCBR1 過剰発現株では有意に細胞増殖が抑制された ($p<0.05$)。OVCAR-3 株について蛋白質発現変化を質量分析により解析した結果、CBR1 蛋白質発現量と細胞増殖曲線係数との逆相関を認めた。さらに、hCBR1 過剰発現に伴い 939 個の蛋白質の発現レベルが変化し、そのうち 155 個が CBR1 発現量と有意に相関していた ($p<0.05$)。ネットワーク解析およびバスウェイ解析を行ったところ、腫瘍制御に関するシグナル変動を複数認め、その中でも eIF2 シグナルの変動が顕著であった。

【考察・結論】今回、CBR1 過剰発現により卵巣癌細胞内で複数の腫瘍制御に関わるシグナル伝達経路が変動していることが判明し、CBR1 が eIF2 シグナルを介して腫瘍増殖抑制に関与している可能性が示唆された。CBR1 だけでなく、eIF2 シグナルをターゲットとした癌治療法の開発も考えられる。一方、eIF2 シグナルが、腫瘍の抗がん剤耐性を誘導することも報告されているため、今後さらなる検討が必要である。