

## 論 文 要 旨

〔 ヒト乳癌細胞における PCP4/PEP19 の  
抗アポトーシス作用：新規の癌標的分子 〕

濱 田 大 治

Purkinje cell protein 4 (PCP4) は peptide 19 (PEP19) としても知られ、ラット小脳より単離された 7.6 kDa のポリペプチドである。PCP4/PEP19 は calmodulin (CaM) 結合蛋白質であり、アポトーシスをはじめとする CaM を介した様々な生体機能に関与している可能性がある。PCP4/PEP19 は小脳プルキンエ細胞を含む中枢神経系以外にも前立腺、腎臓及び子宮などでの発現が報告されているが、PCP4/PEP19 の発現と腫瘍の関連性についてはほとんどなく、7, 12-dimethylbenz [a] anthracene (DMBA) 誘発ラット乳癌モデルを用いた網羅的な遺伝子発現解析により、PCP4/PEP19 の発現上昇が報告されているのみで、その詳細は未だ不明である。そこでヒト乳癌培養細胞である MCF-7、SK-BR-3 及び MDA-MB-231 を用いて PCP4/PEP19 の発現及び細胞増殖に対する役割を明らかにすることを試みた。

PCP4/PEP19 はエストロゲン受容体 (ER) 陽性の MCF-7 及び ER 陰性の SK-BR-3 で発現が認められ、MCF-7 ではエストロゲンにより PCP4/PEP19 の発現が誘導され、MCF-7 及び SK-BR-3 のいずれの細胞株においても PCP4/PEP19 のノックダウンによりアポトーシスの誘導及び Akt リン酸化の軽度な減少がみられた。Akt のリン酸化に関与している  $\text{Ca}^{2+}$ /CaM 依存性プロテインキナーゼキナーゼ (CaMKK) のノックダウンにより MCF-7 及び SK-BR-3 のいずれにおいてもアポトーシスが誘導されたが、細胞によって CaMKK の異なるアイソフォームが関与していた。これらの結果は PCP4/PEP19 がアポトーシスに関与していることを示唆しており、その詳細は更なる検討が必要であるものの、PCP4/PEP19 は ER 発現に依存しない PCP4/PEP19 陽性乳癌の新しい治療ターゲットになる可能性が考えられた。