

論文内容要旨

Auraptene Enhances AMP-Activated Protein Kinase Phosphorylation and Thereby
Inhibits the Proliferation, Migration and Expression of Androgen Receptors and
Prostate-Specific Antigens in Prostate Cancer Cells

(オーラプテンは AMP-Activated Protein Kinase のリン酸化を促進し、それにより前立腺癌細胞において増殖・遊走・アンドロゲン受容体の発現、前立腺特異抗原の発現を抑制する)

International journal of molecular science, 24 (21): 16011, 2023.

主指導教員：浅野 知一郎教授

(医系科学研究科 医化学)

副指導教員：東 幸仁教授

(原爆放射線医科学研究所 再生医療開発)

副指導教員：山本屋 武助教

(医系科学研究科 医化学)

赤坂 保行

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

高齢化に伴い、世界中で癌患者が増加しており、中でも前立腺癌は男性に最も多い癌のひとつとされている。前立腺癌に対する治療としては外科手術、放射線治療、内分泌療法等を含む治療選択肢が存在するが、進行が遅い性質から根治的治療を行わず経過観察を行う監視療法も選択肢となり得る。広く使用されている内分泌療法や化学療法と比較して毒性の低い天然化合物は、忍容性も高く、前立腺癌の治療目的や進行を遅らせる目的のために有益である可能性がある。

AMP-activated protein kinase (AMPK) はセリン/スレオニンキナーゼであり、代謝、ミトコンドリア生合成、オートファジー、細胞成長、細胞生存等を調節している。AMPK は細胞内エネルギーの枯渇 (AMP/ATP 比あるいは ADP/ATP 比の増加) に反応して Liver kinase B1 (LKB1) を介した AMPK α サブユニットの Thr172 のリン酸化によって活性化されることが知られている。また、細胞内への Ca 流入に反応して calcium/calmodulin dependent protein kinase kinase 2 (CAMKK2) によっても AMPK のリン酸化が惹起されることが知られている。AMPK の活性化は mTORC1 活性の抑制や p53 活性化を介し、細胞増殖を抑制する作用がある。柑橘類の一種である八朔の抽出物はマウスの骨格筋で AMPK を活性化することがこれまでに報告されており (Nutrients. 2021)、我々は八朔抽出物の中に豊富に含まれる化合物である auraptene が AMPK 活性化を介して細胞増殖を抑制する可能性を考え、3 種類のヒト前立腺癌細胞株 (LNCaP, DU145, PC3) とヒト胎児腎細胞株 HEK-293 細胞を用いて検討を行った。

結果として auraptene は LNCaP 細胞において細胞増殖と遊走を抑制した。また、auraptene は LNCaP、PC3、HEK-293 細胞において AMPK α Thr172 リン酸化を誘導した。Acetyl-CoA carboxylase (ACC) は AMPK によりリン酸化を受けることで不活性化される脂肪酸合成律速酵素であるが、auraptene により ACC Ser79 のリン酸化が誘導され、auraptene により確かに AMPK が活性化されることが示された。一方、LKB1 を発現していない DU145 細胞ではそれらのリン酸化は観察されなかった。

LNCaP 細胞において、活性化 AMPK の下流に位置する mTOR-S6K 経路は auraptene 処理によって著明に抑制された。さらに、LNCaP 細胞を auraptene で処理することで androgen receptor (AR) や androgen 標的遺伝子である prostate specific antigen (PSA) の発現量がタンパクレベル、mRNA レベルで共に減少することが確認された。この auraptene による PSA の発現低下は AMPK siRNA や AMPK 阻害剤として知られる compound C であらかじめ細胞を処理することで部分的ではあるが有意に抑制された。このことから auraptene による PSA の発現低下は少なくとも部分的には AMPK の活性化に起因することが示された。

Auraptene の作用機序を調べるため、LNCaP 細胞を auraptene で処理する前後で細胞内の ADP/ATP 比を調べたところ auraptene 処理 1 時間後には ADP/ATP 比の有意な上昇を認めた。また、LKB1 を発現していない DU145 細胞に LKB1 発現プラスミドを導入し、LKB1 を発現させた後に auraptene で処理したところ AMPK のリン酸化が惹起された。これらの結果から auraptene は細胞内 ADP/ATP 比を変化させ、LKB1 を介して AMPK を活性化させていることが示唆された。

以上の結果から、auraptene は細胞内の AMP/ATP 比を上昇させることで LKB1 を介して働

く AMPK 活性化剤であり、mTOR-S6K 経路の抑制、脂質合成の抑制、AR 経路の抑制という少なくとも 3 つの分子機序で前立腺癌の進行を抑制することが明らかとなった。