

令和4年12月10日	発表者 上野 航太郎
【Journal】 <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 2022 , <i>119</i> , e2208886119.	
【Title】 Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate promotes uterine leiomyoma cell survival through tryptophan-kynurenine-AHR pathway activation	
【Affiliation & Authors】 Division of Reproductive Science in Medicine, Division of Obstetrics and Gynecology, Department of Food Science and Human Nutrition, Department of Comparative Bioscience Takashi Iizuka, Ping Yin, Azna Zuberi, Stacy Kujawa, John S. Coon V, Richelle D. Bjorvang, Pauliina Damdimopoulou, Diana C. Pacyga, Rita S. Strakovsky, Jodi A. Flaws, and Serdar E. Bulun	
【Abstract】 子宮平滑筋腫は多くの女性が罹患する腫瘍である。良性腫瘍であるため直接死亡原因になりにくい。骨盤痛、異常な宮出血、再発性流産などの要因となる。また、乳がんやその他の合併症との関連性も報告されている。疫学的研究により、平滑筋腫の発生と内分泌かく乱化学物質との相関が示されているが、そのメカニズムは未だ不明である。本研究では、代表的な内分泌かく乱化学物質かつ医療用製品に含まれる可塑剤であるフタル酸エステル di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) の代謝物 mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate (MEHHP) の尿レベルと子宮平滑筋腫リスクの間に相関を見出した。また先行研究により、芳香族炭化水素受容体 (AHR) との相関も示唆されている。そこで、MEHHP が AHR に及ぼす影響について評価した。 平滑筋腫細胞を、尿検体から検出される濃度と同程度の様々なフタル酸エステルおよびその代謝物の混合物で処理すると、細胞生存率の上昇と抗アポトーシス作用が見られた。その中でも MEHHP は細胞生存率と抗アポトーシス作用の両方に、特に強力な影響を与えた。LC-MS 分析により、MEHHP が細胞中の tryptophan および kynurenine レベルを著しく上昇させた。またウェスタンブロット法により、MEHHP が tryptophan トランスポーターである SLC7A5 および SLC7A8 と、tryptophan から kynurenine への代謝を触媒する酵素である tryptophan-2,3-dioxygenase (TDO2) の発現を誘導することが確認できた。同様に、AHR の標的遺伝子である CYP1A1 および CYP1B1 の発現も上昇させた。SLC7A5/SLC7A8, TDO2, AHR のノックダウン、または AHR および TDO2 の薬学的阻害は MEHHP による子宮平滑筋腫細胞の細胞生存率上昇および抗アポトーシス作用への影響を消失させた。これらは MEHHP が tryptophan-kynurenine-AHR 経路を活性化することで平滑筋腫細胞の生存を促進していると示唆された。 本研究では、MEHHP への曝露が子宮平滑筋腫の高リスクファクターであると明らかにした。また、フタル酸エステルが平滑筋腫の増殖に影響を与えるメカニズムを解明した。この研究結果は、平滑筋腫の治療または予防のための新規薬物標的の開発につながる可能性を示している。	