

30P1-pm151

Wnt/ β -catenin経路を制御する新規化合物の探索と作用機序の解明

山川 智史¹, ○寺田 侑司¹, 瓦谷 泰之¹, 出水 彩¹, 長岡 康夫¹, 上里 新一¹(¹関西大工)

【目的】大腸がんの多くに、がん細胞増殖に関わる Wnt/ β -catenin 経路の異常が報告されている。そこで、ヒト大腸がん細胞株 HCT116、等を用いて、Wnt/ β -catenin 経路を制御する新規抗がん剤の探索研究を行う。

【方法】*o*-aminothiophenol 及び *o*-aminophenol 誘導体を HCT116 細胞と共にインキュベートしタンパク質画分を得た。この画分を用いて、Wnt/ β -カテニン経路上、並びに、細胞の増殖・アポトーシスに深く関わる MAP キナーゼ経路上、のタンパク質の発現量およびリン酸化の経時的変化を、Western Blot 法により調べた。また、これら誘導体が、Wnt シグナル経路上の β -catenin/TCF4 タンパク複合体の結合阻害能を有しているかについても、免疫沈降法を用いて調べた。

【結果および考察】*o*-aminothiophenol 誘導体 K153 の添加(30 μ M)により、Wnt シグナル経路において、CyclinD1 タンパクの経時的な減少が起こった。また、免疫沈降法の結果より、高濃度(150 μ M)ではあるが、本化合物の β -catenin/TCF4 結合阻害能が認められた。一方、K153 (30 μ M)は、MAP キナーゼ経路上の JNK タンパクのリン酸化も強く引き起こしたことから、ストレス応答による細胞のアポトーシスおよび細胞周期停止が起こっている可能性が考えられた。現在、JNK 下流のタンパク質である Caspase3 および Caspase9 の活性化の有無やアポトーシスおよび細胞周期制御が起こっているかを、TUNEL 法、フローサイトメトリー法等によって確認することを試みている。また、より高い β -catenin/TCF4 結合阻害活性を有する化合物を見出すべく研究を進めている。