

肺癌治療標的分子としての PCA-1

○大塩 郁幹¹, 北恵 郁緒里¹, 上田 裕子¹, 稲垣 貴昭¹, 長谷 拓明¹,
齊郷 耕佳¹, 中嶋 一裕¹, 平澤 梓司¹, 松本 伊代¹, 深田 宗一郎¹, 小西 登²,
辻川 和丈¹(¹阪大院薬・細胞生理, ²奈良医大・病理病態)

【目的】当研究室において、前立腺癌病理組織の非癌部と比較して癌部で高発現している遺伝子として Prostate Cancer Antigen-1(PCA-1)を同定した。PCA-1 は、大腸菌の酸化的脱メチル化酵素である AikB と高い相同性があるドメイン構造を有し、3-メチルシトシンなどを基質として脱メチル化酵素活性を発現する。また、前立腺癌細胞において PCA-1 を高発現させると細胞増殖能の促進やアポトーシス抵抗性の獲得、足場非依存増殖能の亢進が認められる。逆に、RNA 干渉法により前立腺癌細胞の PCA-1 発現を抑制すると、アポトーシスの誘導や足場非依存性増殖の抑制が認められる事から、PCA-1 は前立腺癌の治療標的分子となる可能性が期待されている。本研究では前立腺癌細胞以外に肺癌細胞においても、PCA-1 の高発現が認められたことから、前立腺癌のみならず肺癌においても、PCA-1 が治療標的分子となる可能性の評価を目的とする。

【方法・結果】PCA-1 特異的プライマーを構築し、RT-PCR 解析により癌細胞株における PCA-1 発現を解析したところ、肺癌細胞株 A549 において PCA-1 mRNA の顕著な発現が認められた。そこで PCA-1 発現ベクターを A549 にトランスフェクションし、リアルタイム細胞解析装置 xCELLigence や WST-1 法を用いて細胞の増殖を検討した。その結果、PCA-1 をさらに高発現させることにより顕著な細胞増殖促進作用が認められた。一方、PCA-1 に対する siRNA を A549 にトランスフェクションし、PCA-1 ノックダウンによる細胞の増殖を xCELLigence や WST-1 法により解析した結果、顕著な A549 細胞増殖抑制作用が確認された。これらの結果は、PCA-1 は前立腺癌とともに肺癌においても分子標的となる可能性を示すものである。現在、肺癌における PCA-1 機能のさらなる詳細な解析を進めている。