

31G-pm07

乳癌治療創薬における AlkB homolog 6(ABH6) の分子標的としての評価

○平澤 梓司¹, 北恵 郁緒里¹, 長谷 拓明¹, 稲垣 貴昭¹, 斎郷 耕佳¹,
大塩 郁幹¹, 中嶋 一裕¹, 上田 裕子¹, 松本 伊代¹, 深田 宗一郎¹, 小西 登²,
山元 弘³, 辻川 和丈¹(¹阪大院薬・細胞生理, ²奈良医大・病理病態, ³神戸学院大薬)

【目的】AlkB homolog 6(ABH6)は、大腸菌のメチル化 DNA/RNA 脱メチル化酵素 AlkB と高い相同性を有するヒト ABH ファミリー分子の 1 つである。我々は、ヒト ABH ファミリー分子が種々の癌腫で特徴的に高発現していることを認めており、癌の分子標的としての評価や創薬応用研究を進めている。ABH6 においても、抗 ABH6 抗体を作製し、癌病理組織の免疫組織化学染色を行った結果、乳癌での高発現を認めた。そこで、本研究では乳癌細胞株における ABH6 の機能解析を行い、乳癌治療創薬において分子標的となる可能性を評価することを目的とした。

【方法】乳癌細胞株 (MDA-MB-231, MCF-7, SKBR3, ZR-75-1, YMB-1-E) を使用した。MDA-MB-231、MCF-7 への ABH6 siRNA トランスフェクション実験では、ノックダウン効率を real-time PCR で、細胞の増殖についてはタイムラプス顕微鏡と WST-1 を用いて検討した。さらに、ノックダウン細胞の細胞周期を propidium iodide で染色後、フローサイトメーターにより解析した。

【結果・考察】ABH6 には少なくとも 3 種類の variant の存在が知られているが、調べた 5 種類の乳癌細胞株においては variant 2 の mRNA 発現が認められた。そこで MDA-MB-231 及び MCF-7 細胞にこれら variant の mRNA をノックダウンできる ABH6 siRNA をトランスフェクションした結果、ABH6 mRNA の発現抑制が認められ、また細胞増殖も顕著に抑制された。さらに、ABH6 ノックダウン細胞において、細胞周期 sub-G1 期の細胞数の増加が確認されたことから、アポトーシスが誘導されていることが示唆された。以上の結果より、ABH6 が乳癌治療創薬における分子標的となる可能性が示された。現在、乳癌細胞における ABH6 のより詳細な機能解析を進めている。