

28R-pm30

糖輸送タンパク質を分子標的とする新規抗がん治療薬の探索

○北川 隆之¹, 渡辺 勝^{1,2}, 佐京 智子¹, 奈良場 博昭¹(¹岩手医大薬, ²静岡がん研)

<目的>細胞がん化に伴う糖輸送代謝の亢進は古くより報告され、近年は早期診断法としてPET（陽電子放射線断層診断）にも応用されているが、がんの進展・転移との関連は未解明である。我々はヒトHeLa融合がん細胞株を用いた研究より、がん化に伴う糖輸送タンパク質 GLUT1・GLUT3 の発現変化や異なる細胞膜分布並びにアドリアマイシン等による GLUT3 の選択的な発現阻害などを明らかにした¹⁾。本研究ではさらに GLUT3 を分子標的とする新規抗がん薬の探索を行った。

<方法>腫瘍性 HeLa 融合細胞株の選択毒性を指標として、癌研化合物ライブラリーよりスクリーニングを行い、候補化合物について GLUT1・GLUT3 の mRNA 発現を RT-PCR 法等で定量的に評価した。

<結果と考察>シグナル伝達阻害剤を含む約 300 種の化合物ライブラリーより、腫瘍性 HeLa 融合がん細胞株に対して選択的毒性を示す化合物について、GLUT1・GLUT3 mRNA の発現を RT-PCR 法で検索した結果、GLUT3 発現を選択阻害する数種の化合物を見出した。これらはいずれも GSK3 β のリン酸化阻害剤であった。そこで、GSK3 β に対する RNAi を HeLa 融合がん細胞株に導入したところ増殖阻害と GLUT3 発現が顕著に抑制された。さらに、これらの阻害作用は Nf-kB に依存性であった²⁾。以上の結果は、GSK3 β リン酸化阻害剤が、GLUT3 を過剰発現するがん細胞に対する有効な新規抗がん薬となる可能性を示唆する。

<文献>

1) M. Watanabe, T. Kitagawa, et al. Mol Cancer Res 8, 1547-1557 (2010)

2) M. Watanabe, T. Kitagawa, et al. Oncogenesis 1, e21 (2012)