

28R-am21S

Ras 蛋白質と薬剤耐性の関連性の解明

○小澤 翼¹, 今井 正彦¹, 高橋 典子¹(¹星薬大)

【目的】癌遺伝子産物である Ras は、細胞の増殖・分化に関わる蛋白質であり、GTP 或いは GDP との結合により調節されている。*p*-Dodecylaminophenol (*p*-DDAP) は、抗癌剤であるレチノイン酸誘導体 Fenretinide の構造活性相関研究から新規に創製された。今回、*p*-DDAP による細胞増殖抑制作用と Ras 蛋白質発現の変化に着目して、難治癌である膵臓癌 (MIA Paca2、JHP-1)、胆管癌 (HuCCT1) 及び胆嚢癌 (NOZ C-1) の細胞を用いて種々の検討を行い、薬剤耐性の原因解明を試みた。

【方法】*p*-DDAP 処理、未処理の各癌細胞の増殖は MTT 法を用いて調べた。Ras 蛋白質発現は特異的な抗体を用いて Western blotting 法を行なった。

【結果・考察】*p*-DDAP は全ての細胞株の増殖を抑制したが、NOZ C-1 細胞に対し最も抵抗性を示した。次に、K-ras の遺伝子の発現を 4 細胞種間で比較したところ、NOZ C-1 細胞で K-ras が高発現していた。K-ras の変異を調べたところ、全ての細胞株でコドン 12 とコドン 61 の 2 部位に変異を認めたことから、抵抗性の要因に K-ras の変異は関与しないことが分かった。さらに、抗 ras 抗体及び抗 K-ras 抗体を用い検討したところ、ras 蛋白質のバンドの位置が細胞間で異なっていた。NOZ C-1 と JHP-1 細胞では、発現量には大きな差があるものの、最も高い位置にバンドが見られた。これに対し、JHP-1、HuCCT1 および MIA Paca2 細胞では中間に、MIA Paca2 細胞では最も低い位置のバンドが検出された。以上、K-ras 蛋白質に量的な違いに加えて、質的な差異のあることが示唆された。