

29L-am02S

シスチントランスポーター阻害を介した抗炎症薬スルファサラジンの乳がん細胞増殖抑制効果

○稲垣 恵理¹, 中瀬 朋夏¹, 辻野 由香梨¹, 高橋 幸一¹(¹武庫川女大薬)

【背景・目的】がん細胞に発現するシスチントランスポーター(xCT)は、腫瘍の増大や放射線・抗がん剤治療の耐性に寄与するため、がん標的分子として注目されている。xCT 特異的阻害剤スルファサラジン(SASP)は、抗がん作用を示すとの報告が相次いでいるものの、その作用機序や効果があるがんのタイプについて詳細は不明である。本研究では、近年急激に増加している乳がんに焦点を当て、xCT を標的とした乳がん治療法開発のために、エストロゲンレセプター(ER)陽性乳がん細胞とトリプルネガティブ(ER、プロゲステロン受容体及びHER2 陰性)乳がん細胞における SASP の抗がん効果を比較し、その作用機構を検討した。【方法】ヒト乳がん細胞株 MCF-7(ER 陽性)と MDA-MB-231 (トリプルネガティブ)を用いて、酸化ストレス感受性と xCT の機能・発現量を解析した。SASP の抗がん効果については、細胞形態の変化、細胞生存率および細胞死のタイプを評価した。【結果・考察】 xCT は、抗酸化物質グルタチオンの合成材料となるシスチンの取り込みを担う。乳がん細胞における xCT の役割を明らかにするため、xCT 発現量と酸化ストレス感受性を検討した結果、MDA-MB-231 では、MCF-7 と比較して xCT 発現量が顕著に高く、xCT 発現量に伴って酸化ストレス抵抗性は増強した。SASP の抗がん活性は MDA-MB-231 で高く、SASP 処置群では、細胞内グルタチオン量の減少と活性酸素種産生量の増加により、SASP を処置していない対照群と比べて細胞増殖能を有意に抑制した。さらに、SASP の抗がん効果には、Akt 生存シグナル経路抑制によるアポトーシスの誘導とオートファジーを伴う細胞死の誘導が関与することを見出した。以上より、SASP は、悪性度が高いトリプルネガティブ乳がん細胞の xCT 依存性抗酸化機構の抑制を介して、効率よく細胞死を誘導することにより、抗がん効果を発揮することを明らかにした。