

30amL-024

ヒトがん細胞の GSK-3 β 阻害薬による糖輸送蛋白質発現に及ぼす β -カテニンの関与
○川口 未央¹, 田口 晋太郎¹, 小野 薫¹, 佐京 智子¹, 奈良場 博昭¹,
北川 隆之¹(¹岩手医大薬)

動物細胞膜に発現している糖輸送タンパク質 (GLUT) は、腫瘍細胞の増殖・転移に密接に関わると考えられるが、その調節機構の分子的基盤は未解明である。当研究室は最近、腫瘍性の異なる HeLa 融合細胞株の選択毒性を指標にした薬物スクリーニングを行った結果、GLUT3 を分子標的とする新規抗がん剤候補として GSK-3 β 阻害薬を発見した (*Oncogenesis* 1, e21, 2012)。さらに、GSK-3 β に対する miRNA を用いた検討からも、腫瘍性 HeLa 融合細胞株においては、GSK-3 β は GLUT3 の発現を mRNA レベルから抑制することが明らかとなっている。本研究では、GSK-3 が関与する Wnt シグナルに着目し、GSK-3 β 阻害剤による β -catenin 発現に対する影響について研究を行った。

腫瘍性 HeLa 融合細胞株に GSK-3 inhibitor IX を作用させ、そのタンパク発現をウェスタンブロッティングにて解析を行った結果、濃度依存的な β -catenin 発現の増加が確認された。ATP の競合阻害による GSK-3 阻害剤は、タンパク相同性の高い cyclin-dependent kinase (Cdk) にも阻害作用を持つものが多く、GSK-3 inhibitor IX も最もアミノ酸相同性の高い Cdk2/A に対して強い阻害作用を持っている。そこで、Cdk に対する IC₅₀ が 300 倍以上大きい、選択的 GSK-3 β 阻害剤である AR-A014418 を腫瘍性 HeLa 融合細胞株に同様に作用させた。その結果、AR-A014418 は濃度依存的に増殖阻害と GLUT3 発現の抑制を示したが、 β -catenin 発現の減少が確認された。以上の結果から、 β -catenin は GSK-3 β 阻害における GLUT3 発現抑制作用には直接関与していない可能性が示唆された。現在、 β -catenin の miRNA 効果についてさらに検討中である。