

# 29L-am03

腎がん細胞における HDAC 阻害薬 trichostatin A と sunitinib の併用効果

○加柴 達朗<sup>1</sup>, 宇津 美秋<sup>1</sup>, 佐藤 洋美<sup>1</sup>, 鈴木 梨菜<sup>1</sup>, 上野 光一<sup>1</sup>(<sup>1</sup>千葉大院・薬・高齢者薬剤学)

〔目的〕ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害薬は、ヒストンのアセチル化により遺伝子発現を調節し、がん細胞において増殖抑制、アポトーシス誘導などの作用を持つことから新たな抗がん薬として期待されている。これまでに我々はヒト腎がん細胞において、HDAC 阻害薬である sodium butyrate (NaBu) が腎がんの標準的治療薬である sunitinib (SU) の細胞増殖抑制効果を増強したことを報告した。また、NaBu が SU の標的であるチロシンキナーゼ受容体シグナル下流因子の発現を変化させたことを見出した。そこで本研究では更なる作用機序の解明のため、より特異性が高く強力な HDAC 阻害作用を持つ trichostatin A (TSA) と SU の併用効果を検討した。

〔方法〕ヒト腎がん細胞株である Caki-1、ACHN 及び 786-0 細胞を用いて TSA と SU の細胞増殖抑制効果を MTT assay により検討した。また ACHN と 786-0 細胞におけるヒストン H3 とアセチル化 H3 の発現を Western Blotting により確認した。

〔結果〕TSA と SU によって相乗的な細胞増殖抑制効果がみられ、786-0 細胞において最も併用による抑制率が高かった。また TSA によって H3 の発現は変化せず、アセチル化 H3 の発現は上昇傾向にあった。

〔考察〕TSA は NaBu と同様に SU の効果を増強し、TSA はヒストンのアセチル化を上昇させる傾向にあったことから、これらに共通の HDAC 阻害作用が併用効果に関与している可能性が示唆された。また MTT assay において 786-0 細胞の抑制率が高かった理由のひとつとして、腎がんでがん抑制遺伝子として機能する VHL 遺伝子の関与が考えられる。現在 TSA と SU の併用による細胞周期に対する影響を FACS により検討しており、その結果も合わせて報告する。