

27H-am09

セラミド製剤のネクロプトーシス誘導型癌治療薬としての可能性

○北谷 和之^{1,2}, 張 雪薇¹, 豊島 将文¹, Mark KESTER³, 八重樫 伸生^{1,2} (1東北大院医,
2東北大東北メディカル・メガバンク機構, 3ヴァージニア大)

【目的】スフィンゴ脂質セラミドは多彩な生物活性を有する分子であり、近年種々の癌に対するセラミド製剤の抗腫瘍効果が報告されている。我々は卵巣癌細胞でのセラミド製剤(セラミドナノリポソーム)の抗腫瘍効果を探索した結果、新たな作用機序が明らかになったので報告する。

【方法】CellTiter-Gloにより細胞内ATP量を測定し、細胞生存の指標として用いた。フルオサイトメトリーを用いたAnnexin V assayにより細胞死を検出した。Western Blottingによりアポトーシスおよびネクロプトーシスを検出した。

【結果および考察】セラミド製剤を卵巣癌細胞に作用させると、細胞生存率は有意に低下した。ところがアポトーシス細胞数、カスパーゼ3の活性化やPARPの断片化は変化しなかった。よってセラミド製剤はネクローシスを誘導していると考えられた。近年、一部のネクローシスがプログラムの的に実行されることが判明している。その一つであるネクロプトーシスに着目したところ、セラミド製剤によりネクロプトーシス介在分子mixed lineage kinase-domain like (MLKL)の活性化が亢進した。セラミド製剤の作用点を明らかにするために、siRNAを用いてMLKLをノックダウンしたところ、本製剤の細胞傷害性は有意に抑えられた。ところが、MLKLの上流分子であるRIPK1・RIPK3を阻害したが、細胞傷害能は変化しなかった。したがって、セラミド製剤は、MLKLを標的としてネクロプトーシスを引き起こすと考えられる。

以上より、セラミド製剤(セラミドナノリポソーム)は卵巣癌において細胞傷害性を有し、ネクロプトーシス誘導型の新しいタイプの癌治療薬候補であると考えられる。