

GS02-2 PLK 阻害薬に対する薬剤感受性規定因子の探索

○野々宮 悠真¹, 野口 耕司¹, 片山 和浩¹, 杉本 芳一¹

¹慶應大院薬

Polo-like kinase (PLK) は、セリン/スレオニンキナーゼの一つであり、細胞分裂を制御する。PLK 阻害薬はがん細胞の増殖を抑制し、カスパーゼの活性化を伴ったアポトーシスを誘導する。本研究では、PLK 阻害薬の感受性規定因子を同定することを目的とした。ヒト結腸がん細胞 HCT 116 細胞を PLK 阻害薬 BI 2536 存在下で長期間培養し、3 株の中等度耐性細胞 (BI 10-1-5, BI 10-1-10, BI 20-1) と 2 株の高度耐性細胞 (BI 40-1, BI 40-2) を樹立した。5 株の耐性細胞全てで P-糖タンパク質 (P-GP) の発現が上昇していた。P-GP 阻害薬 MS-209 存在下で PLK 阻害薬に対する感受性を検討したところ、中等度耐性株 3 株では、耐性が消失した。一方、BI 40-1, BI 40-2 では MS-209 存在下でも PLK 阻害薬を示した。5 株の耐性細胞では、MYC の発現が減少しており、BI 40-1 と BI 40-2 ではその減少が顕著であった。さらに BI 40-1 と BI 40-2 では、AKT3 の発現上昇が認められた。MYC の発現を低下させた細胞と AKT3 過剰発現細胞は、PLK 阻害薬に対して抵抗性を示した。

これらのことから、P-GP, AKT3 と MYC は PLK 阻害薬の感受性規定因子であることが示唆された。