

21PO-am096

BCRP を介した 3',4'-ジメトキシフラボン類の抗がん剤耐性克服作用

○恒川 龍二¹, 片山 和浩¹, 花屋 賢悟¹, 東林 修平¹, 杉本 芳一¹, 須貝 威¹ (慶應大薬)

【背景・目的】我々は、抗がん剤排出トランスポーター-Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) による耐性を克服する TMF (1)¹)をもとに、種々の類縁体を合成し、5 位にヒドロキシ基を導入した 2 が 1 より強い作用を示すことを見出した。今回、7 位メトキシフラボン 1-3 の BCRP の機能と発現に対する影響を検討した。

【方法】慢性骨髄性白血病細胞株 K562 および BCRP 発現細胞 K562/BCRP に種々の濃度の 1-3 を処理した。1-3 存在下・非存在下において、BCRP の基質である Hoechst 33342 の細胞内蓄積量を FACS で検討した。また 1-3 を 5 日間処理し BCRP の発現を Western blot で検討した。

【結果・考察】1-3 が存在しないと細胞内における Hoechst 33342 量は K562 より K562/BCRP の方が低かった。これに対し、1-3 存在下では K562/BCRP における Hoechst 33342 量は 1-3 の濃度依存的に増加し、1 μM の 2 で処理した際は BCRP 阻害剤 FTC (10 μM)の影響と同程度だった。一方、1-3 を 5 日間処理すると濃度依存的に K562/BCRP 細胞中の BCRP 発現を低下させた。以上の結果から、BCRP の機能阻害および発現抑制の両方が 1-3 の抗がん剤耐性克服作用に寄与したと考えた²⁾。

7 位置換基の元素置換が抗がん剤耐性克服作用に及ぼす影響についても検討し、併せて報告する。

【 1) Katayama, et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **2007**, *60*, 789-797; 2) Tsunekawa, et al., *ChemBioChem*, in press (DOI: 10.1002/cbic.201800431). 】

