

22J-pm02S

解糖系代謝酵素 Glyoxalase 1 は Basal-like 型乳癌において高発現し、ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存に関与する
○多森 翔馬^{1,2}, 野崎 優香^{1,2}, 本村 瞳^{1,2}, 翁長 朝太郎¹, 佐藤 圭子^{2,3}, 原 泰志⁴, 安部 良^{4,5},
今井 美沙^{6,7}, 山本 紘司^{2,8}, 佐藤 嗣道^{1,2}, 花輪 剛久^{1,2}, 吉森 篤史⁹, 高澤 涼子¹, 田沼 靖一^{1,10},
秋本 和憲^{1,2} (¹東京理大薬, ²東京理大 TR セ, ³東京理大理工, ⁴東京理大生命医科学研, ⁵帝京大
SIRC, ⁶順天堂大医, ⁷順天堂大院 JLRCDR, ⁸横浜市大医, ⁹(株)理論創薬研, ¹⁰東京理大 RIST)

【目的】癌幹細胞は既存の抗癌剤や放射線治療に耐性をもち、癌の再発・転移の原因と考えられている。そのため、癌幹細胞の生存機構を分子レベルで明らかにし、その知見に基づいた治療法の開発が重要となる。Glyoxalase 1(GLO1)は、解糖系の副生成物であり細胞毒性を有するメチルグリオキサールの解毒酵素であり、GLO1 の機能阻害は癌細胞にアポトーシスを誘導する。本研究では、*in silico* 解析結果に基づいた *in vitro* 解析により、乳癌患者を反映したモデルにおけるヒト乳癌幹細胞での GLO1 の役割を調べた。

【方法・結果】乳癌患者ゲノムデータ解析により癌患者の正常組織と癌組織の GLO1 遺伝子発現を比較した。その結果、癌組織において有意に GLO1 遺伝子発現が高かった。さらに、GLO1 遺伝子発現と臨床病理学的パラメータとの関わりを調べたところ、GLO1 遺伝子発現は幹細胞性および悪性度が高い組織学的グレード 3 乳癌において高かった。また、乳癌サブタイプの中では GLO1 遺伝子発現は Basal-like 型において高かった。加えて、Basal-like 型乳癌の 9 割が組織学的グレード 3 であり、癌幹細胞マーカー遺伝子 ALDH1A3 の発現が高かった。そこで、Basal-like 型ヒト乳癌細胞株 MDA-MB 157、MDA-MB 468 から ALDH1 陽性乳癌幹細胞を濃縮している ALDH1^{high} 細胞を分取して、GLO1 阻害剤 TLSC702 を投与した結果、濃度依存的に細胞増殖と tumor sphere 形成を抑制した。さらに、TLSC702 は ALDH1^{high} 細胞のアポトーシスを誘導した。同様に、GLO1 を siRNA ノックダウンすると、ALDH1^{high} 細胞のアポトーシスを誘導した。

【考察】Basal-like 型乳癌における GLO1 遺伝子の高発現は、ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存および腫瘍形成能に関与することが示唆された。