

21P-pm16S

抗がん剤の細胞膜透過性に対する mucin 分子の抑制効果

○宮崎 歌織¹, 岸本 久直¹, 藤澤 弘¹, 白坂 善之¹, 井上 勝央¹ (¹東京薬大薬)

【背景・目的】Mucin は高分子糖タンパク質であり、粘膜近傍において粘液層を形成し、外来異物の体内浸潤に対して抑制的に作用する重要な防御機構として機能する。一方、粘液層は腸管上皮近傍において非攪拌水層を形成し、薬物吸収時において高脂溶性薬物の吸収障壁として機能することが古くから指摘されているが、薬物との相互作用に関する詳細な分子機構は不明である。本研究では、薬物吸収に対する mucin のバリア機能の形成及びその制御に関する分子機構解明を目的として、薬物の細胞膜透過性に対する mucin の影響を評価した。

【方法】ヒト乳がん由来細胞株である MCF7 細胞を用いて MUC1 安定発現細胞を作製した。モデル薬物として抗がん剤である paclitaxel (PTX)、5-fluorouracil (5-FU)、doxorubicin (DOX) を選択し、細胞毒性を MTT assay により評価し、LD₅₀ 値を算出した。さらに定法に従い、薬物の細胞内取り込みを評価した。

【結果・考察】PTX、5-FU 及び DOX 添加後の細胞生存率は、mock 細胞において用量依存的に低下したのに対し、MUC1 安定発現細胞では有意に維持された。MCF7 細胞に対する PTX の LD₅₀ 値は、mock 細胞及び MUC1 安定発現細胞において、それぞれ 0.094 μM 及び 192 μM と算出され、MUC1 発現によって PTX に対する感受性が顕著に低下することが示された。同様に、5-FU 及び DOX の LD₅₀ 値も、MUC1 発現によってそれぞれ上昇したものの、その程度は約 40 倍及び約 10 倍であった。一方、PTX の細胞内取り込み量は、mock 細胞に比較して MUC1 安定発現細胞において有意に減少したことから、PTX の細胞内取り込みに対し MUC1 が抑制的に作用した可能性が示された。以上より、MUC1 は、薬物の膜透過性を制御する重要な生体因子である可能性が示唆された。