

22P-am01

トランスポーター裏打ちタンパク質を利用した抗がん薬デリバリー効率の改善
○川瀬 篤史¹, 井上 裕太¹, 廣底 美保¹, 杉原 由華¹, 島田 紘明¹, 岩城 正宏¹ (¹近畿大薬)

目的 抗がん薬多剤耐性の一因として、排出トランスポーター亢進が挙げられる。本研究では、トランスポーター周辺タンパク質の機能制御によりトランスポーター機能がどのように変動するかを明らかにすることで、裏打ちタンパク質が抗がん薬のデリバリー効率改善へのターゲット分子となり得るかについて検討した。ターゲット分子として、PIP₂ 産生酵素のひとつである PIP5K およびトランスポーターに対するアンカー機能を有する ERM タンパク質(ezrin/radixin/moesin)を取り上げて検討を行った。

方法 がん細胞の細胞株またはマウスを用い、ターゲット分子のノックダウン時のトランスポーター蛍光基質の細胞内蓄積より、裏打ちタンパク質のトランスポーター膜局在および機能発現に対する影響を評価した。また、抗がん薬の細胞内蓄積についても検討した。さらに、担癌マウスを作成し、radixin ノックダウン時のメトトレキサートの細胞内蓄積および抗がん作用についても検討を行った。

結果および考察 PIP5K1A または 1C のノックダウンにより細胞の MRP2 活性の低下が認められた。また、ERM タンパク質のうち radixin ノックダウンで MRP2 の膜局在および活性の低下がみられた。ターゲット分子のうち、radixin について MRP2 基質であるメトトレキサートのがん細胞へのデリバリー効率および抗がん薬の効果を測定したところ、メトトレキサートの細胞内蓄積量の上昇および効果発現の向上がみられた。これらの結果より、いくつかのトランスポーター周辺タンパク質がトランスポーター機能を調節するターゲット分子となり得ることが明らかとなった。