

21PO-am392S

新規阻害剤による GGCT 酵素活性阻害効率の評価と PC3 ヒト前立腺がん細胞に対する抗腫瘍効果の解析

○延原 真之¹, 坂本 唯¹, 飯居 宏美¹, 谷口 恵香¹, 高木 寛子¹, 吉矢 拓², 津田 修吾², 望月 雅允², 影山 進³, 中田 晋¹(¹京都薬大 臨床腫瘍, ²(株)ペプチド研究所, ³滋賀医科大学 泌尿器科)

【背景と目的】

これまでに我々は、 γ -グルタミルシクロトランスフェラーゼ (GGCT) の新規阻害剤探索を目的として、種々のペプチド型化合物についてスクリーニングを行い、*N*-glutaryl-L-alanine (GA) を見出した。さらに、そのプロドラッグ (pro-GA) の抗がん活性を報告したが、詳細な作用機序については不明であった。本研究では、まず、非癌細胞および種々の癌細胞株ホモジネートの GGCT の活性を、独自に開発した“LISA-101”人工蛍光基質を用いて測定した。次に PC3 前立腺がん細胞の pro-GA による増殖抑制効果および細胞老化の誘導について解析した。さらに、PC3 移植マウスモデルを用いて pro-GA の抗腫瘍効果について解析した。

【結果と考察】

非癌細胞と比較し、各種がん細胞では高い GGCT の活性が検出され、GA によって種々の程度に抑制された。特異的かつ高効率に GGCT 活性の阻害効果を示した PC3 ヒト前立腺がん細胞を用いて、GGCT 阻害剤による抗腫瘍効果を検討したところ、*in vitro* で濃度依存的に増殖を抑制し、senescence associated β -galactosidase 染色陽性の老化細胞の割合の増加と、sub-G1 期アポトーシス細胞集団の軽度増加を誘導した。さらに、エステル型プロドラッグ pro-GA の腹腔内投与により、PC3 移植腫瘍体積を *in vivo* で有意に抑制した。以上の結果から、pro-GA は新規がん治療薬として有用である可能性があると考えられた。