

21PO-am391S

新規 GGCT 阻害剤は細胞周期停止および細胞老化を誘導し MCF7 乳がん細胞の増殖を抑制する

○金谷 賢吾¹, 早川 詩乃¹, 飯居 宏美¹, 高木 寛子¹, 谷口 恵香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】

γ -グルタミルシクロトランスフェラーゼ (以下、GGCT) は、生体内におけるグルタチオン代謝回路 γ -glutamyl cycle に関与する酵素であり、その発現レベルを人為的に抑制すると、がん細胞に対して細胞周期の停止や細胞老化を誘導し、増殖を抑制することが明らかとなっている。これまでに私達は、GGCT の阻害剤として *N*-glutaryl-L-alanine (GA) を見出し、そのプロドラッグである pro-GA を開発し、その細胞増殖抑制効果を報告してきたが、その作用機序に細胞周期停止や細胞老化が関与しているかは不明であった。そこで本研究では、当分野で開発した新規抗腫瘍薬剤 pro-GA による MCF7 乳がん細胞株に対する細胞増殖抑制に、細胞周期停止および細胞老化の誘導が関与しているかについて検証した。

【結果と考察】

MCF7 細胞に対する pro-GA の効果を、WST-8 assay および dye exclusion test により評価したところ、濃度依存性な細胞増殖抑制効果を示した。BrdU の取り込みを指標に細胞周期を評価したところ、顕著な S 期細胞の割合の減少および G1 期細胞の増加がみられた。また、pro-GA 処理による細胞周期の停止に伴って、p21 および p16 蛋白の発現レベルが増加することをみいだした。さらに、細胞老化の特異的マーカー senescence associated β -galactosidase の活性を指標として評価したところ、pro-GA 処理により細胞老化の誘導がみられた。これらの結果から、pro-GA の処理により、p21 および p16 の誘導を介した細胞周期の停止と、引き続いて誘導される細胞老化が関与している可能性が示唆された。