

# 琉球大学学術リポジトリ

## Nitidineの腫瘍選択的細胞毒性とその輸送経路に関する研究

メタデータ	言語: 出版者: 南方資源利用技術研究会 公開日: 2014-10-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 名護, マリ子, 岩崎, 公典, 屋, 宏典 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016760">http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016760</a>

## Nitidine の腫瘍選択的細胞毒性とその輸送経路に関する研究

○名護マリ子<sup>1)</sup>, 岩崎公典<sup>2)</sup>, 屋宏典<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 琉球大農・生物生産, <sup>2)</sup> 琉球大熱生研

【研究背景】 抗腫瘍剤による化学療法はがん治療において重要な役割を担っているが、副作用が大きいという問題も含んでいる。この副作用は、化学療法の効果が細胞増殖速度に依存していることに起因する。すなわち増殖の活発な正常細胞の抑制が副作用の主な要因といえる。低副作用の薬剤開発には、ガン細胞に特異的な遺伝子表現形質の解明が待たれるが非常に困難であることが予想される。この問題点を克服するためには、ターゲットとなる形質とその攻撃因子となる薬剤を同時に検出可能な、新たな薬剤スクリーニング法の確立が急務である。

このような背景から本研究室では増殖性の正常細胞に毒性を示さない抗腫瘍活性のスクリーニングを行ってきた。すでに植物アルカロイドの一種である Nitidine に高いヒト肺腺癌細胞特異的細胞毒性を見出しており、マウスを用いた実験においてもその有効性を明らかにしている。Nitidine は増殖性の高い正常細胞には毒性を示していないことから、細胞周期に依存しない抗腫瘍剤への応用が可能であると期待している。

【目的】 これまでに、サルカケミカン(*Toddalia asiatica Lam.*)由来の植物アルカロイドの一種である Nitidine の肺線癌 (A549) 特異的抑制効果を明らかにしている。Nitidine は細胞内小器官中に局在しており、その蓄積量と細胞毒性には強い関連が示唆されている。本研究では Nitidine の A549 細胞内蓄積のメカニズムを解明するため、能動輸送に関与する因子を明らかにすることを目的とした。

【方法】 蛍光タンパク質を用い細胞内の小器官ライソソーム、エンドソーム、小胞体、ペルオキシソームを標識し、Nitidine を添加してその局在を観察した。また輸送メカニズムを明らかにするために Genechip を用い正常組織由来細胞と A549 肺腺癌細胞の遺伝子発現解析を行った。ここで差がみられた遺伝子の一つとして ABCA1 に着目し、リアルタイム PCR による種々の細胞株における ABCA1 遺伝子発現量と、細胞毒性との相関を調べた。さらに ABCA1 ノックダウンによる Nitidine 感受性の変化を調べた。

【結果】 細胞内オルガネラの観察の結果、Nitidine はミトコンドリアに局在していることが明らかになった。また遺伝子発現解析の結果、A549 細胞において薬剤耐性遺伝子として知られる、ABCC2、ABCG2 の過剰発現が確認されたことから、Nitidine はこれらの薬剤耐性因子よっては排出されていないことが示唆された。Nitidine 感受性の低い細胞では、一様に ABCA1 遺伝子発現が高いことが確認され、ABCA1 ノックダウンの実験結果からは、ABCA1 は Nitidine の排出に関与していることが示唆された。