

7. Metalloproteinase 9 (MMP9)抑制ポリアミドによる腎癌細胞株の増殖抑制

1) 背景

腫瘍細胞の転移の過程において、基底膜や細胞外基質への浸潤は最初の重要なステップである。Metalloproteinase (MMP)は、基質に含まれる collagen, laminin, fibronectin などの蛋白質を分解する活性を持つ酵素であり、腫瘍が細胞外基質を分解し外部に浸潤・転移していく過程で必須の酵素である。中でも typeIV collagen を分解する MMP9 の発現が各種の腫瘍の悪性度と相関することが報告されており、同蛋白質の発現を阻害することで、腫瘍の転移を抑制できる可能性が考えられた。我々は腎癌組織においても MMP9 の発現が高い患者ほど予後が悪い事を発見し、MMP9 の発現を抑制する PI ポリアミドが腎癌の治療薬になり得ると考えた。そこで、MMP9 の転写調節領域に対して PI ポリアミドを設計し、腎癌細胞に対する抗腫瘍効果を検討した。

2) 結果・考察

MMP9 プロモーター上の NF- κ B 結合領域 (-600 ~ -605) および、AP1 結合領域 (-70 ~ -77) に PI ポリアミド MMP 9 NF- κ B ポリアミド、MMP9 AP1 ポリアミドをそれぞれ設計した。HPLC による精製と質量分析機による分子量確認後、ゲルシフトアッセイにより、標的 DNA 配列への特異的結合能を確認した。ヒト腎癌細胞株 CaKi-2 に対しこれらのポリアミドを投与し、MMP9 の発現量の変化を調べたところ、MMP9 NF- κ B ポリアミドは 3 μ M 以上で MMP9 の発現を有意に抑制したが、MMP9 AP1 には MMP9 の発現抑制効果は確認できなかった。そこで、CaKi-2 に対する MMP9 NF- κ B ポリアミドの抗腫効果を調べると、浸潤能を強く抑制することが Matrigel invasion assay により確認できた。一方細胞増殖能には特に影響がなかった¹⁾。

以上の結果より、MMP9 NF- κ B ポリアミドは MMP9 の発現を低下させ、腎癌細胞の浸潤能を抑制することが判った。MMP9 NF- κ B ポリアミドは骨肉腫細胞株に対しても遊走・浸潤を抑える効果を発揮したことから²⁾、多くの癌種において浸潤抑制効果を示す新規の薬剤として期待ができる。

引用文献

- 1) Sato A, Nagase H, Obinata D, Fujiwara K, Fukuda N, Soma M, Yamaguchi K, Kawata N, Takahashi S: Inhibition of MMP-9 using a pyrrole-imidazole polyamide reduces cell invasion in renal cell carcinoma. Int J Oncol, 43:1441-1446, 2013.7.25.
- 2) Kojima T, Wang X, Fujiwara K, Osaka S, Yoshida Y, Osaka E, Taniguchi M, Ueno T, Fukuda N, Soma M, Tokuhashi Y, Nagase H. Inhibition of Human Osteosarcoma Cell Migration and Invasion by a Gene Silencer, Pyrrole-Imidazole Polyamide, Targeted at the Human MMP9 NF- κ B Binding Site. Biol Pharm Bull. 2014;37(9):1460-5.