

学 位 論 文 要 約

WNT/ β -catenin signaling inhibitor IC-2 suppresses sphere formation and sensitizes colorectal cancer cells to 5-fluorouracil

(WNT/ β -カテニン経路抑制性化合物IC-2はスフェア形成を抑制し、大腸癌細胞の5-フルオロウラシルへの感受性を増強する)

大腸癌は、世界的にも患者数の多い悪性腫瘍である。近年、放射線治療や化学療法に対する抵抗性を備え、癌の発生、転移、再発に関与する癌幹細胞が報告されている。WNT/ β カテニン経路は癌幹細胞の維持に重要な役割を担うことが報告されている。WNT/ β カテニン経路の抑制が大腸癌幹細胞を抑制し、大腸癌細胞の抑制効果を増強する可能性があると考え、本研究を行った。

方 法

WNT/ β カテニン経路抑制性化合物は、以前に鳥取大学で開発したIC-2を用いた。ヒト大腸癌細胞として、DLD-1細胞株を使用した。WNT/ β カテニンシグナルの抑制効果をルシフェラーゼレポーターアッセイで検討した。IC-2単独、IC-2と5-FUの併用の細胞増殖抑制効果をそれぞれWSTアッセイで検討した。癌幹細胞マーカーの抑制効果をウエスタンブロット法で検討した。化合物のスフェア形成への影響をスフェアアッセイで検討した。

結 果

ルシフェラーゼレポーターアッセイにより、IC-2はDLD-1大腸癌細胞のWNT/ β カテニン経路のシグナル強度を濃度依存的に抑制することが示された。IC-2はDLD-1細胞の癌幹細胞マーカーの発現を低下させることがウエスタンブロット法で示された。IC-2はIC₅₀の濃度において、IC₅₀の濃度の5-FUと比較し、より強くスフェア形成を抑制した。IC-2は5-FUとの併用により、5-FUの細胞障害性を増強した。

考 察

癌幹細胞は化学療法に抵抗性を示し、転移や再発に関与すると考えられており、癌幹細胞を対象とした新しい治療が検討されている。WNT/ β カテニン経路は、癌幹細胞の制御に重要な役割を果たしており、新しい治療戦略における重要な標的の一つと考えられる。本

研究で、WNT/ β カテニン経路抑制性化合物であるIC-2は、大腸癌細胞のWNT/ β カテニン経路を抑制することが示された。また、IC-2は癌幹細胞マーカーの発現を低下させ、スフェア形成を抑制することが示された。以上より、IC-2は大腸癌幹細胞を抑制する作用を有すると考えられた。さらに、細胞障害性をほとんど示さない低濃度のIC-2を5-FUと併用することにより、5-FUの細胞障害性を増強した。このIC-2による大腸癌細胞の5-FUへの感受性増強作用は、IC-2により癌幹細胞が非癌幹細胞へ転換した可能性が示唆された。

IC-2によるWNT/ β カテニン経路抑制機序として、IC-2がICG-001の誘導体であることから、IC-2がCBPと β カテニンの結合を阻害している可能性が推測された。

結 論

IC-2は大腸癌細胞のスフェア形成を抑制し、5-FUへの感受性を増強することが示された。