

広仁会賞 第12回 横崎 宏

題 名 : An antisense oligodeoxynucleotide that depletes RI α subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase induces growth inhibition in human cancer cells

(サイクリック AMP 依存性蛋白リン酸化酵素 RI α サブユニットアンチセンスオリゴヌクレオチドによるヒト癌細胞の増殖抑制誘導)

要旨 :

細胞内でサイクリック AMP (cAMP) を介する情報伝達系は、共通の触媒サブユニットと異なる調節サブユニットにより構成される 2 種類の cAMP 依存性蛋白キナーゼ (A-キナーゼ) により調節されている。その内、I 型 A-キナーゼは主として細胞増殖に、また、II 型 A-キナーゼは細胞分化に関与し、二者の微妙な相対的活性により、正常細胞の増殖・分化が調節されていることが知られている。現在までに、A-キナーゼ RI α サブユニット (RI α) の過剰発現は癌細胞の増殖能と密接な関係を有していることが明らかになっている。本研究では、この RI α が癌細胞増殖に必須の増殖誘導蛋白である実証が得られた。21-mer のヒト RI α に対するアンチセンスホスホチオエートオリゴデオキシヌクレオチド (S-オリゴヌクレオチド) は細胞毒性効果を示すことなく、ヒト大腸癌、乳癌、胃癌及び神経芽細胞腫細胞株の増殖抑制を誘導した。一方、ヒト RI α mRNA と相補的に結合しないランダム配列を有する S-オリゴヌクレオチドには細胞増殖抑制効果は認められなかった。RI α アンチセンスオリゴヌクレオチド処理により、癌細胞内では、RI α の mRNA、蛋白レベルでの発現の減少とともに、RI α とは拮抗した機能を有する II 型 A-キナーゼ RII β サブユニット (RII β) の発現の上昇がみられた。逆に、RII β に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド処理では、RI α の発現上昇とともに、細胞増殖促進が認められた。以上の実験事実は、RI α 、RII β 2 種のサイクリック AMP 受容体蛋白が相反的に癌細胞の増殖を制御していることを明らかにするとともに、細胞増殖を誘導する RI α の発現を抑制するアンチセンスオリゴヌクレオチドが強力な抗癌物質となる可能性を示唆している。