

中野 浩文 論文内容の要旨

主 論 文

Methylation status of breast cancer resistance protein detected by methylation-specific polymerase chain reaction analysis is correlated inversely with its expression in drug-resistant lung cancer cells.

Methylation-specific PCR 法で測定した乳がん耐性蛋白質 (BCRP) のメチル化が薬剤耐性肺癌細胞株における BCRP 発現と逆相関する。

中野浩文, 中村洋一, 早田 宏, 上片平恵, 内田華奈子, 高巢峰代, 北崎 健, 山口博之, 中富克巳, 柳原克紀, 河野 茂, 塚元和弘

Cancer. 2008 Mar 1;112(5):1122-30.

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員: 河野 茂教授)

- 緒 言 がん細胞における薬剤耐性獲得の機序の 1 つである乳がん耐性蛋白質 (BCRP) の発現誘導における正確なメカニズムはまだ解明されていない。今回、BCRP のプロモーター領域のメチル化の状況とその発現との関連を調べるため本研究を行った。
- 対象と方法 BCRP を発現していない SN-38 感受性株である PC-6 小細胞肺癌株と BCRP を発現し SN-38 耐性株である PC-6/SN-2-5H を本実験で用いた。メチル化阻害剤を PC-6 株に用い、RT-PCR 法、ウエスタンブロット法、フローサイトメトリー法にて BCRP の再発現の有無を調べた。また、BCRP のプロモーター領域のメチル化をみるため両細胞株の bisulfite sequencing を施行した。本実験において、メチル化の有無を簡単に検出できる Methylation-specific PCR (MSP) 法を開発した。
- 結 果 PC-6 株へのメチル化阻害剤投与により BCRP の mRNA と蛋白レベルでの再発現を認めた。また、bisulfite sequencing により PC-6 株と PC-6/SN25H 株における CpG 配列でのメチル化の有無が判明した。MSP 法により、他の肺癌細胞株でも BCRP のメチル化と BCRP の発現が逆相関していた。
- 考 察 BCRP のプロモーター領域を含む発現調節領域の脱メチル化によって BCRP が誘導されることを示した。MSP 法を用いた BCRP のメチル化の判別が薬剤耐性を予測する新しいバイオマーカーになる可能性がある。