

要 約

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	鈴 木 小 夜
主 論 文 題 名 S100A10 protein expression is associated with oxaliplatin sensitivity in human colorectal cancer cells (S100A10タンパク質発現はヒト大腸癌細胞におけるオキサリプラチン感受性と関連する)				
(内容の要旨) オキサリプラチン (L-OHP) は大腸癌治療における主要な薬剤の一つである。しかし、現時点においてL-OHPを用いる化学療法に対する個々の治療反応性を予測する手段はなく、最適な治療法選択のために抗がん剤感受性予測マーカーの開発は急務とされる。本研究では、タンパク質発現の変動は臨床において有用なバイオマーカーになると考え、表面エンハンス型レーザー脱離イオン化 飛行時間型質量分析計 (surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry: SELDI-TOF MS) 等のプロテオーム解析手法を用いてL-OHP感受性予測バイオマーカー候補となり得るタンパク質を探索・同定した。 11種類のヒト大腸癌細胞株 (COLO201、COLO205、COLO-320、DLD-1、HCT-15、HT-29、LS174T、SW480、SW620、SW1116、WiDR) のL-OHP感受性をIC ₅₀ 値により評価し、SELDI-TOF MSを用いてL-OHP非曝露時の細胞内タンパク質の発現解析を行った。L-OHP感受性 (IC ₅₀ 値) と各タンパク質ピーク強度との関係について解析した結果、L-OHP感受性と強い相関を示す11.1 kDaタンパク質を見出した ($P < 0.001$, $R^2 = 0.80$)。SELDI-TOF MSを用いたSELDI retentate chromatography mass spectrometry (SELDI-RCMS) により等電点を求め、二次元電気泳動法を用いて目的タンパク質を分離・精製後、イオントラップー飛行時間型ハイブリッド質量分析計 (liquid chromatography/mass spectrometry-ion trap-time-of-flight: LCMS-IT-TOF) を用いたMS/MS解析を行なった結果、11.1 kDaタンパク質はS100A10と同定された。各癌細胞におけるS100A10の発現差異、およびその発現量とL-OHP感受性との相関はウエスタンブロット法により確認した。一方、S100A10タンパク質発現量は、L-OHPとは異なる作用機序を持つ5-フルオロウラシル感受性 (IC ₅₀ 値) とは相関しなかったことから、S100A10がL-OHPに特異的な感受性マーカー候補物質であることが示唆された。また、S100A10は培養上清からも検出された。このことからS100A10細胞外への分泌が示唆され、血清や細胞外液を用いたS100A10モニタリングの可能性が示唆された。 S100A10は、S100タンパク質ファミリーの一員であり、Annexinファミリーの一員であるAnnexin A2とヘテロテトラマーを形成していることが知られているほか、プラスミノーゲンレセプターとして機能すること、膜タンパク質やチャネルなどを含むさまざまなタンパク質と相互作用することなどが報告されている。本研究において、S100A10発現量とL-OHP特異的な感受性 (IC ₅₀ 値) との相関が示されたことから、S100A10は、L-OHP感受性に関わる細胞機能もしくは細胞内の状態と関連している可能性が考えられた。 以上、ヒト大腸癌細胞を用いたプロテオーム解析により、S100A10がL-OHP感受性と関連するタンパク質であることを初めて見出し、L-OHP治療による効果予測に向けたバイオマーカー候補を提唱した。				