

## 15. 上皮成長因子受容体と共役輸送担体 SGLT-1 の相互機構解明と 副腎癌に対する新規分子標的療法の確立に関する検討

田口 崇文<sup>1)</sup>、岩崎 泰正<sup>1)</sup>、西山 充<sup>1)</sup>、次田 誠<sup>1)</sup>、品原 正幸<sup>1)</sup>、谷口 義典<sup>1)</sup>  
岡崎 瑞穂<sup>1)</sup>、中山 修一<sup>1)</sup>、高尾 俊弘<sup>2)</sup>、大塚 文男<sup>3)</sup>、寺田 典生<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 高知大学 医学部 内分泌代謝・腎臓内科学教室

<sup>2)</sup> 高知大学 医学部 看護学科 地域看護学

<sup>3)</sup> 岡山大学 医学部 腎・免疫・内分泌代謝内科学

**【背景と目的】** 副腎癌は摘除術以外に有効な治療法は確立しておらず、また完全切除例でも平均余命 12-28 ヶ月と極めて予後不良な疾患であり、新規治療戦略が強く望まれている。近年の分子標的療法進展に伴い、上皮成長因子受容体 (EGFR) 阻害剤の副腎癌患者への応用が期待されている (JCEM, 2008;93:2057-2062)。EGFR は、細胞増殖シグナル機構において鍵となる標的因子であるのみならず、EGFR が Na<sup>+</sup>/グルコース共役輸送担体-1 (SGLT-1) に結合することで SGLT-1 を安定化し、細胞膜を通して細胞内へグルコースを輸送し続ける、すなわち癌細胞のエネルギー供給源であることが明らかとなり、癌治療戦略の新たなターゲットとして注目されている (Cancer Cell, 2008;13:375-6)。そこで我々は副腎皮質癌細胞及び同疾患患者組織における糖代謝/ステロイド代謝酵素の発現を検討し、SGLT-1 阻害剤の同細胞に及ぼす効果を検討した。

**【方法】** 副腎皮質癌細胞 (H295R, SW-13) 及び副腎皮質癌患者における副腎原発及び転移組織より RNA を抽出し、SGLT-1 及びステロイド代謝酵素関連遺伝子の発現解析を行った。SGLT-1 阻害剤: Phlorizin の糖代謝機構関連遺伝子に及ぼす効果を PCR Array を用いて解析した。同細胞を用いた実験系において、EGFR 阻害剤: AG1478 及び SGLT-1 阻害剤の腫瘍増殖に及ぼす効果を Apopercentage assay を用いて検討した。また in vivo での副腎皮質癌に対する新規分子標的療法検討モデルを確立する目的に、副腎皮質癌細胞 (H295R, SW-13) をヌードマウスへ皮下移植し、BD マトリゲルマトリックス (日本BD) 混合の有無による生着の差異を比較した。

**【結果】** 副腎皮質癌細胞及び副腎皮質癌患者組織において、SGLT-1 及びステロイド合成関連遺伝子の mRNA (StAR, p450scc, 3βHSD) 発現を確認した。EGFR 阻害剤は単独添加により、濃度依存的に腫瘍細胞死を誘導した。SGLT-1 阻害剤は、単独添加では有意な腫瘍細胞死を認めなかったが、EGFR 阻害剤により誘導された腫瘍細胞死を 8 時間添加処置以後、相乗的に増強させた。In vivo においては、両副腎皮質癌細胞の生着を確認し、BD マトリゲルマトリックス混合群が有意な腫瘍増大を認めた。

**【結語】** In vitro での副腎皮質癌細胞を用いた実験系において、細胞内糖代謝制御に関わる SGLT-1 阻害剤は腫瘍細胞死を EGFR 阻害剤との併用条件下で相加的に誘導することが明らかとなった。今後は SGLT-1/EGFR の両シグナル相互分子機構を遺伝子学的に検討するとともに、確立した副腎皮質癌細胞皮下移植ヌードマウスを用いて、新たな新規分子標的療法の確立に関する検討を行う予定である。