

有機ゲルマニウム化合物THGPは胃がん細胞株 HGC-27においてノルエピネフリンによる EMTを抑制する

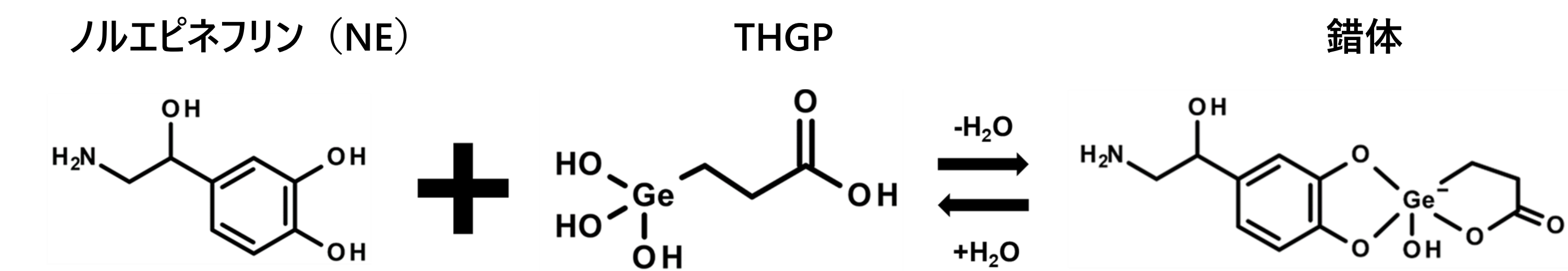


○安積遵哉¹, 武田知也¹, 島田康弘¹, 麻生久^{1,2} および 中村宜司¹

1 株式会社浅井ゲルマニウム研究所 研究部
2 東北大学大学院農学研究科 家畜健康科学

目的 3-(Trihydroxygermyl)propanoic acid (THGP) は、ノルエピネフリン (NE) を含むカテコール構造中の隣接ジオール部位と錯体を形成する。ストレスホルモンであるNEはがん細胞において上皮間葉転換 (EMT) を誘導する。本研究では、ヒト胃がんHGC-27細胞におけるNE誘導性EMTに対するTHGPの影響を評価した。

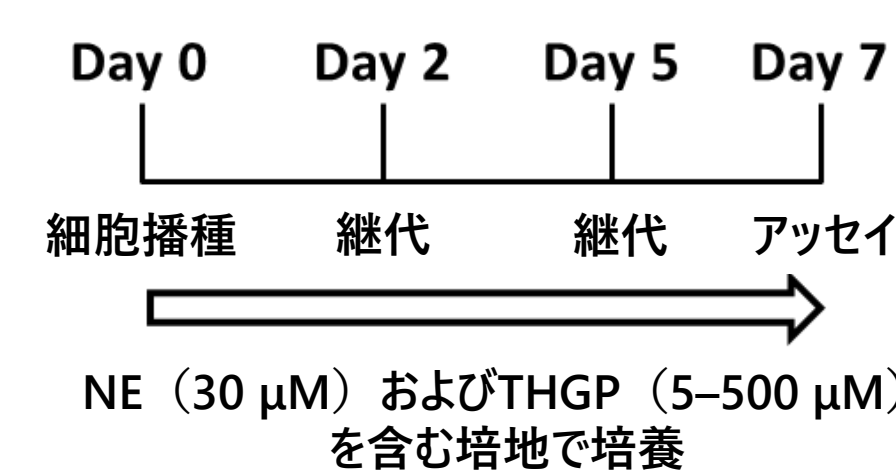
THGPの特徴



Poly-*trans*-[(2-carboxyethyl)germesquioxane]は高分子の有機ゲルマニウム化合物であり、加水分解され、モノマーであるTHGPとなる。
さらに、THGPはvicinal-diol構造と錯体を形成することが示されている。アドレナリン、L-DOPA、アデノシン、ATPなど、vicinal-diol構造を含む生体内物質はTHGPと相互作用し、その生物活性に影響を与える。

方法

HGC-27細胞におけるEMT誘導プロトコル (0日 - 7日)



THGPとNE非含有アッセイ (8日-)

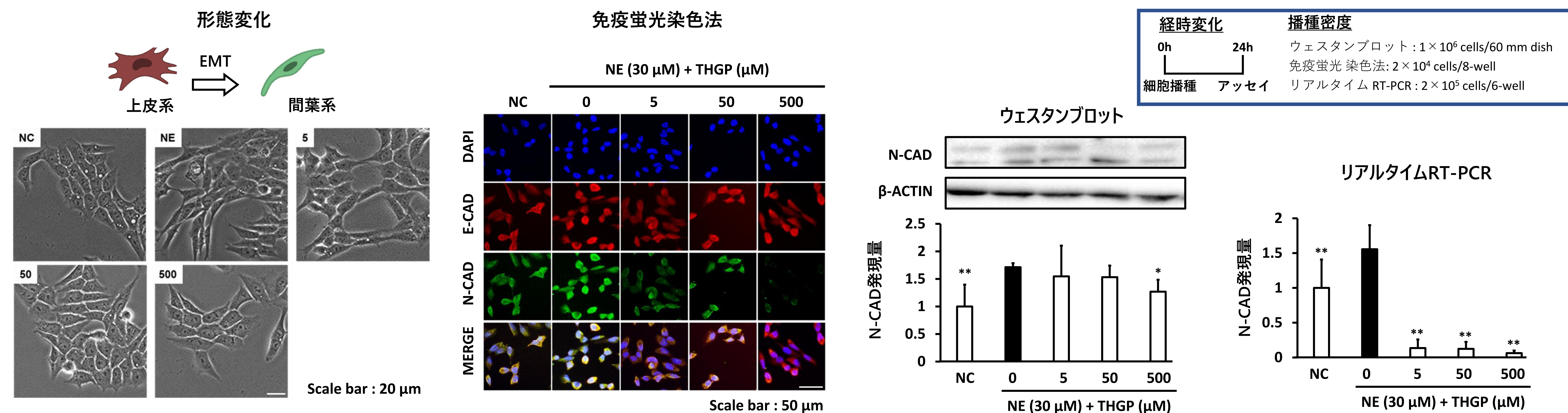
免疫蛍光染色法
ウェスタンブロット
リアルタイム RT-PCR
薬剤耐性アッセイ
細胞遊走アッセイ
細胞接着アッセイ

THGPとNE含有アッセイ (8日-)

コロニー形成アッセイ
スフェロイドアッセイ

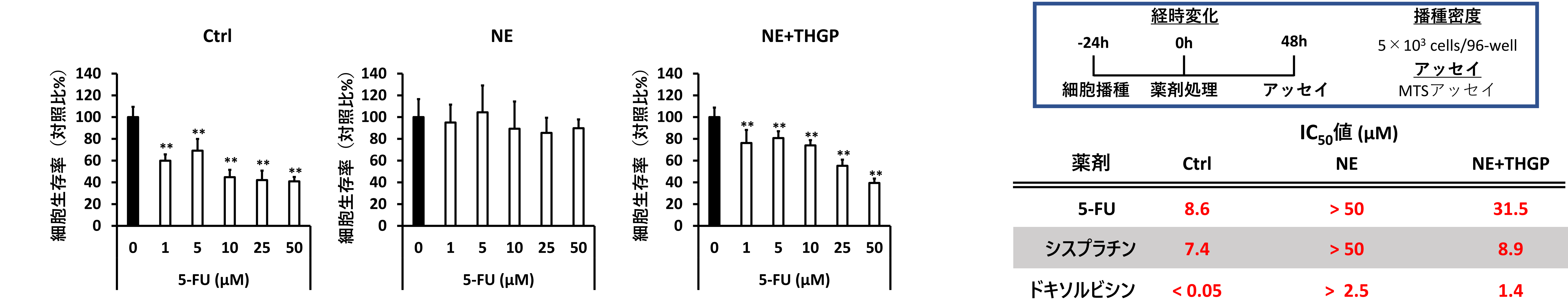
EMT誘導のため、HGC-27細胞をNEおよびTHGP含有培地で1週間培養した。EMTを誘導した細胞を用いて以下の実験を行った。コロニー形成アッセイおよびスフェロイドアッセイは、アッセイ期間を通してNEとTHGP存在下で実施した。一方、それ以外の実験はすべてNEとTHGPを含まない培地で行った。全実験 (n = 6) はDunnett's testを用いて統計解析を行い、有意差は **p < 0.01, *p < 0.05 とした。各グラフにおける比較はすべて、黒色バー (対照 [Ctrl])、または NE 群) に対して行った。

結果 1. ノルエピネフリン誘導性EMTとTHGPによる抑制効果



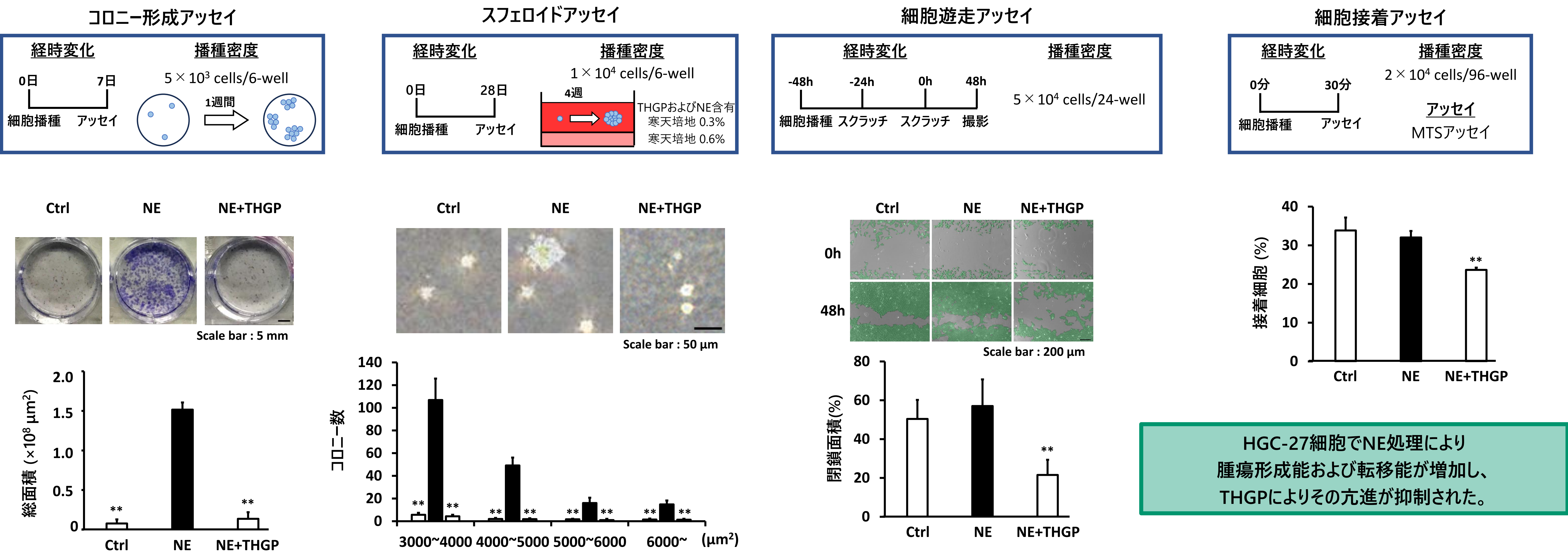
NEは細胞に間葉様の形態変化を起こし、N-カドヘリン (N-CAD) の発現を増加させた。
THGP併用により、これらの形態変化は抑えられ、EMT マーカーの発現が低下した。以降の実験では、THGP (500 μM) で処理した細胞を用いた。

結果 2. 抗がん剤に対する効果の評価



HGC-27細胞は3種の薬剤全てに感受性を示したが、NE処理で感受性は著しく低下した。THGP併用により、NE誘導性の抗がん剤耐性の獲得が抑制された。

結果3. *in vitro* における腫瘍形成能・転移能の評価



結論 THGPはNE誘導性EMTを抑制し、ストレス下のがん患者における化学療法効果の向上および転移予防に寄与する可能性がある。

COI開示情報

安積遵哉 (筆頭発表者・主任研究員) は株式会社浅井ゲルマニウム研究所に勤務している。
中村宜司 (主任研究員) は、株式会社浅井ゲルマニウム研究所の役員として報酬を受けている。