

Protein kinase C α : its potential for cancer-specific gene delivery and regulation of cancer drug resistance

チャン, ウー キム

<https://doi.org/10.15017/1398316>

出版情報 : 九州大学, 2013, 博士 (工学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : 全文ファイル公表済

氏名・(本籍・国籍)	チャン ウー キム Chan Woo Kim (韓 国)
学 位 の 種 類	博士 (工学)
学 位 記 番 号	シ生博甲第112号
学位授与の日付	平成25年9月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 システム生命科学府 システム生命科学専攻
学 位 論 文 題 目	Protein kinase C α :its potential for cancer-specific gene delivery and regulaiton of cancer drug resistance (プロテインキナーゼC α : がん選択的遺伝子送達およびがんの薬剤耐性の制御への応用)
論 文 調 査 委 員	(主 査) 教 授 片 山 佳 樹 (副 査) 教 授 上 平 正 道 教 授 神 谷 典 穂

論 文 内 容 の 要 旨

Intracellular signal transduction has prominent roles for many cellular processes in living cells, which is generally modulated by a large number of protein kinases and phosphatases regulating diverse functions, such as proliferation and survival. Because of their critical roles in cellular processes, aberrant activities of intracellular signaling are known to be involved in many diseases. The main objective of this thesis is to focus on abnormally activated intracellular signal, protein kinase C α (PKC α), as an attractive target, intimately implicated in many cancers and abnormal proliferation and differentiation in transformed cell lines.

Here, I investigate the development of specific and stable gene delivery systems responding to abnormally activated PKC α in cancers, presenting two approaches, using of cationic polymer backbone and introducing of hydrophobic interaction. These cellular signal-responsive systems exhibited quite high transgene expression responding to abnormally activated PKC α , and presented the effective cellular uptake and capable of endosomal escape of polyplexes caused by a strong pH buffering capacity of PEI units at around 5-6 in endosome causing the so-called proton sponge effect, consistent with their efficient transgene expression both *in vitro* and *in vivo*. These approaches are able to be served as an alternative application for cancer-specific gene therapy.

Moreover, I focus on PKC α as an attractive modulator for successful cancer chemotherapy, in which hyperactivated in drug-resistance cancer cells, and propose

one potential for reversal of drug resistance by regulating this activated PKC α . The effective inhibition of PKC α activity presented increased drug accumulation in drug-resistant MCF-7/ADR cells, providing evidence that PKC α has a prominent role in the regulation of drug efflux. This approach may improve response of therapeutic drug, and consequently contribute to chemotherapeutic efficacy in drug-resistance cancers.

論文審査の結果の要旨

細胞は、生命を維持するために細胞内シグナル伝達系と呼ばれる反応カスケードを保有しており、外部からの情報を様々な細胞内応答へと変換している。がん細胞ではこのシグナル伝達系に異常が生じており、この異常を利用すれば、正常細胞とがん細胞を識別することが可能となる治療システムを構築することが可能であると考えられる。本論文では、特に多くのがん細胞で悪性度に相関して異常活性化が見られるプロテインキナーゼ C α (PKC α) に着目し、これに応答する分子システムを開発して、細胞特異的遺伝子発現制御が可能な遺伝子キャリアを開発し、さらには PKC α が P 糖タンパクの活性に関与している事実を基に、実際に PKC α の阻害により制癌剤耐性が解除できる可能性を明らかにすることで、医療・創薬の場にも貢献することができる新しい分子治療システムを創製している。得られた成果は以下のとおりである。

まず、がんで特異的に亢進している PKC α に対する特異的基質ペプチドをポリエチレンイミンにグラフトした高分子型遺伝子制御剤を設計、開発して、その高分子が遺伝子と静電的複合体を形成して遺伝子の転写を高効率に抑制すること、さらに、PKC α によって、側鎖ペプチドがリン酸化されることによる静電相互作用の減弱によって、遺伝子転写が開始でき、正常細胞に比べがん細胞株の種類によっては数百倍という高い遺伝子発現の活性化が可能であることを、培養細胞、及び担がんマウスを用いて実証している。その高いがん細胞特異的発現制御能については、キャリアと遺伝子の複合体のエンドソームからの高い脱出能が寄与していることも明らかにしている。

また、上記遺伝子制御システムの性能向上のため、遺伝子制御剤の主鎖高分子と側鎖基質ペプチドの間に長鎖のアルキル基を導入した分子を設計・合成して、疎水相互作用を利用できるようにすることで、複合体の安定化と細胞への導入効率の向上に成功している。その結果、がん細胞での遺伝子発現レベルを 10 倍以上向上でき、複合体の安定化に伴う複合体の遺伝子抑制能の向上と相まってがん細胞特異性も大きく向上できることも実証している。

さらに、PKC α が薬物を細胞外に排出する P 糖タンパクの活性化に寄与しているという事実を利用して、実際に制癌剤耐性を持つがん細胞株において、制癌剤であるドキソルビシンの細胞への蓄積を PKC α 阻害によって大きく向上させることが可能であることを見出し、薬物耐性ががん細胞に対する治療における PKC α 活性制御の有効性を直接証明している。

以上の結果は、現行の遺伝子送達における細胞特異性の問題を解決するまったく新しい概念と、薬物耐性を獲得したがんに対する治療法における新規な手法を提供するものであり、生命工学の分野において価値ある業績と認められる。

よって、本研究者は博士（工学）の学位を受ける資格があるものと認められる。