

# ヒト肺癌細胞株の抗癌薬耐性因子としてのシクロオキシゲナーゼ2

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/15630">http://hdl.handle.net/2297/15630</a>

学位授与番号	医博甲第1459号
学位授与年月日	平成13年3月31日
氏名	明 さおり
学位論文題目	ヒト肺癌細胞株の抗癌薬耐性因子としてのシクロオキシゲナーゼ-2
論文審査委員	主査 教授 中尾 眞二 副査 教授 佐々木 琢磨 教授 吉本谷 博

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

近年、アラキドン酸からのプロスタグランジン (prostaglandin, PG) 合成を司るシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase, COX)-2 の肺癌増殖への関与と、COX の抗癌薬抵抗性への関与が注目されている。そこで、ヒト肺癌細胞株の抗癌薬感受性における COX-2 の役割を明らかにするため、ヒト肺扁平上皮癌細胞株 EBC-1 とヒト肺小細胞癌細胞株 SBC-3 における COX-2 の発現と、COX-2 阻害薬の抗癌薬感受性に与える影響を検討した。

- 1) ウエスタンブロッティング法にて細胞内 COX-2 蛋白を半定量したところ、両細胞株ともに定常状態では COX-2 蛋白を殆ど発現していなかったが、アドリアマイシン (adriamycin, ADM) またはシスプラチン (cis-diamminedichloroplatinum (II), CDDP) への曝露により、抗癌薬の濃度依存性に COX-2 蛋白の発現が増加した。
- 2) この COX-2 の酵素活性の有無を調べるため、抗癌薬処理後の細胞株にアラキドン酸を添加し、COX-2 の代謝産物である PGE<sub>2</sub> 産生量を測定したところ、両細胞株ともに、培養上清中の PGE<sub>2</sub> 量は ADM または CDDP 曝露により有意に増加した。
- 3) COX-2 阻害薬 NS-398 の併用にて、両細胞株に対する ADM または CDDP の殺細胞効果は有意に増強された。
- 4) 同じ COX-2 の代謝産物であるトロンボキサン (thromboxane, TX) B<sub>2</sub> を指標とした TXA<sub>2</sub> 産生量をアラキドン酸添加後に測定したところ、SBC-3 では ADM 曝露により有意に増加した。さらに、TXA<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 S-1452 の投与にて、SBC-3 に対する ADM の殺細胞効果は約 2 倍に増強された。

以上より、肺癌細胞株において抗癌薬処理により細胞内に COX-2 が誘導され、この COX-2 が抗癌薬抵抗性に働くことが示された。また、NS-398 や S-1452 は COX-2 や TXA<sub>2</sub> の膜結合の阻害を介して ADM と CDDP の抗腫瘍活性を増強させる可能性が示唆された。本研究は、抗癌薬によってヒト肺癌細胞株に COX-2 が誘導され、さらにこれが抗癌薬抵抗性に働くことを明らかにしたものである。さらに、COX-2 阻害薬や TXA<sub>2</sub> 受容体拮抗薬が肺癌の新しい治療法になり得ることを示した点でも価値の高い研究として評価された。