

# バフィロマイシンA[1]によるヒト膀胱癌細胞株の増殖抑制効果に関する実験的研究

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/2297/15582">http://hdl.handle.net/2297/15582</a>

学位授与番号	医博乙第1505号
学位授与年月日	平成11年12月1日
氏名	荒川元
学位論文題目	バフィロマイシン A <sub>1</sub> によるヒト膵癌細胞株の増殖抑制効果に関する実験的研究
論文審査委員	主査 教授 三輪 晃 一 副査 教授 渡邊 洋 宇 教授 磨 伊 正 義

## 内容の要旨及び審査の結果の要旨

プロトンポンプは、細胞内膜系に広く分布し、オルガネラの微小環境を酸性に保つ役割を担っている。近年、このプロトンポンプが、癌細胞膜にも強く発現していることが明らかにされ、癌細胞は細胞外にプロトンを放出することで、自己の増殖・進展に有利な環境づくりをしていると考えられている。一方、液胞型プロトンポンプの特異的阻害剤であるバフィロマイシン A1 は種々の培養細胞の増殖を濃度依存性に抑制しており、癌細胞の増殖も抑制することが期待される。本研究では、液胞型プロトンポンプが過剰に発現している5種類の膵癌培養細胞株を用い、バフィロマイシン A1 の増殖能への影響ならびにその作用機序について検索した。

得られた成績は以下のごとく要約される。

1) 培養72時間目における MTT 試薬を用いたバフィロマイシン A1 の50%増殖阻害濃度値は、Capan-1 (高分化型膵癌) で5 nM, AsPC-1 (中分化型膵癌) で5 nM, BxPC-3 (中分化型膵癌) で10nM, Panc-1 (低分化型膵癌) で30nM, MIAPaCa-2 (未分化癌) で40nM と、バフィロマイシン A1 は、nM レベルで、膵癌細胞株の増殖を抑制した。また、分化度が高い膵癌細胞株ほど薬剤感受性が高かった。

2) 10nM 以上の濃度のバフィロマイシン A1 で24時間処理した Capan-1 膵癌細胞株のアガロースゲル電気泳動で、DNA の断片化が観察された。また、フローサイトメーターを用いた細胞周期解析では、10nM のバフィロマイシン A1 処理細胞は非処理の細胞と比較し、12時間目以降でアポトーシスを示す sub G0/G1 分画が有意に増加し、36時間目で平均38.9%の細胞がアポトーシスに陥った。

3) ノードマウスの背部に移植した Capan-1 細胞の増殖は、バフィロマイシン A1 1 mg/kg/day 投与の投与により、21日目以降で対照に比べ有意に抑制された。

4) バフィロマイシン A1 投与ノードマウスの皮下移植膵癌細胞の病理組織像に細胞質の萎縮および核の濃縮などアポトーシスに特徴的な所見が観察され、TUNEL 法でアポトーシスと確認された。

以上の結果より、バフィロマイシン A1 はヒト膵癌細胞株の増殖を抑制し、その機序はアポトーシスであると結論された。

本研究は、膵癌細胞で過剰発現されている液胞型プロトンポンプを標的にした新しい膵癌治療の可能性を示唆する価値ある研究と評価された。