



Title	Cyclooxygenase-2 Activity Altered the Cell-Surface Carbohydrate Antigens on Colon Cancer Cells and Enhanced Liver Metastasis
Author(s)	垣内, 佳美
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43789">https://hdl.handle.net/11094/43789</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	垣内佳美
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第16806号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学位論文名	Cyclooxygenase-2 Activity Altered the Cell-Surface Carbohydrate Antigens on Colon Cancer Cells and Enhanced Liver Metastasis (シクロオキシゲナーゼ2は大腸癌細胞の細胞表面糖鎖抗原を変化させ肝転移を促進した)
論文審査委員	(主査) 教授 堀正二
	(副査) 教授 松澤佑次 教授 谷口直之

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs)は近年、大腸腫瘍やその他の消化管癌の発生と進展の予防という点での有效性が示唆されている。シクロオキシゲナーゼ(COX)はNSAIDsの標的酵素であるが、その誘導型であるCOX-2は消化管の癌の多くで高発現していることが報告されており、COX-2が腫瘍の発生・進展に何らかの関与をしている可能性が示唆される。COX-2の強制発現に伴い、腫瘍細胞のアポトーシスの抑制や血管新生因子の発現亢進から腫瘍血管新生の誘導が認められること、また腫瘍細胞の細胞間接着能が減弱し、MMP活性が亢進し、浸潤能が亢進する可能性を、我々はこれまでに報告してきた。

一方、消化管癌の肝転移はしばしばみられるが、血行性転移において、血流中の腫瘍細胞と血管内皮細胞との接着の初発過程では、腫瘍細胞表面の糖鎖抗原と血管内皮セレクチンを介した細胞接着が主役を演じていると考えられている。そこで我々は、COX-2活性と糖鎖抗原であるシアリルルイス抗原の発現、in vitroでの癌細胞の血管内皮細胞への接着、そしてin vivoでの転移能との関係について検討した。また、シアリルルイス抗原の発現を制御しているのは一連の糖転移酵素群であるが、それらの遺伝子発現とCOX-2活性との関連についても検討した。

#### 【方法】

ヒト大腸癌由来の細胞株であるHT-29細胞とCaco-2細胞はCOX-2がそれぞれ高発現、低発現している。そこでCaco-2細胞にCOX-2を強制発現したCaco-2-COX-2、ベクターのみを導入したCaco-2-mを作成した。そしてCOX-2活性とプロスタグランジンE<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)の1)腫瘍細胞と血管内皮細胞との接着、2)細胞表面のシアリルルイス抗原の発現、3)糖転移酵素の遺伝子発現に対する影響を、Caco-2-m、Caco-2-COX-2、HT-29細胞において検討した。また、これらの細胞の4)COX-2活性と肝転移との関係も検討した。

#### 【成績】

- 1) Caco-2-COX-2細胞はCaco-2-m細胞と比し、PGE<sub>2</sub>の産生は亢進しており、血管内皮細胞への接着が亢進したが、COX-2特異的阻害剤であるセレコキシブによりこの変化は濃度依存性に抑制された。Caco-2-m細胞の血管内皮細胞への接着は、PGE<sub>2</sub>により亢進した。これらの接着は、SPan-1の中和抗体でも抑制されたが、シアリルルイスa

の中和抗体では抑制されなかった。HT-29細胞の血管内皮細胞への接着も、セレコキシブで抑制され、PGE<sub>2</sub>で亢進したが、SPan-1の中和抗体では抑制されず、シアリルルイス a の中和抗体で抑制された。

- 2) Caco-2-COX-2細胞では Span-1の発現が上昇しており、セレコキシブで抑制された。Caco-2-m 細胞では PGE<sub>2</sub>により SPan-1の発現が上昇した。HT-29細胞ではシアリルルイス a の発現が認められたが、セレコキシブで抑制され、PGE<sub>2</sub>で亢進した。いずれの細胞もシアリルルイス x を発現していたが、セレコキシブでも PGE<sub>2</sub>でも変化は認められなかった。
- 3) 一連の糖転移酵素のなかで、 $\beta$ 3Gal-T5、ST3GalⅢ およびIVの発現はセレコキシブにて抑制され、PGE<sub>2</sub>により亢進した。
- 4) Caco-2-COX-2細胞と HT-29細胞は肝に転移したが、Caco-2-m 細胞は転移しなかった。セレコキシブで前処理した細胞は、抗シアリルルイス抗体での処理と同様に肝転移能が抑制された。

#### 【総括】

COX-2活性あるいはPGE<sub>2</sub>は糖転移酵素の発現を変化させ、腫瘍細胞の血管内皮細胞への接着や肝転移を促進する可能性が示唆された。COX-2特異的阻害剤であるセレコキシブは COX-2活性を抑制することによりこれらの変化を抑制した。本研究により、癌細胞における COX-2活性と、亢進したシアリルルイス抗原の発現を介した細胞接着との直接的な関連、さらには肝転移能の亢進との関連が初めて明らかとなった。COX-2阻害剤の大腸癌の肝転移抑制効果が期待される。

#### 論文審査の結果の要旨

癌細胞の発生、進行に伴い、細胞表面の糖鎖にも変化が起こり、それが癌の血行性転移、特に接着の過程において何らかの役割を果たしている可能性が示唆されている。この論文では、そのメカニズムにシクロオキシゲナーゼ 2 が関与していること、すなわち、シクロオキシゲナーゼ 2 の活性がプロスタグランジン E2を介して細胞表面の糖鎖を変化させ、癌細胞の血管内皮細胞への接着能を亢進させたこと、そしてさらには肝転移を促進したことを明らかとしている。糖鎖を介した血管内皮細胞への接着におけるシクロオキシゲナーゼ 2 の関与の報告はこれが初めてであり、腫瘍の発生、進展に関与をしている可能性があるといわれるシクロオキシゲナーゼ 2 の新たな分子機構を明らかとした点で、またこれにより大腸癌肝転移に対する治療戦略の一つとしてシクロオキシゲナーゼ 2 阻害剤の応用が期待できるという点で、博士の学位授与に値する。