

Title	腫瘍増殖とアラキドン酸代謝
Author(s)	Goto, Greicy Hiroe
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/45664
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名	ゴトウ グレイシィ ヒロエ GOTO GREICY HIROE
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 19436 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学研究科生命情報環境科学専攻
学位論文名	腫瘍増殖とアラキドン酸代謝
論文審査委員	(主査) 教授 西澤 恭子 (副査) 教授 八木 清仁 教授 田中 慶一 教授 淡田 修久

論文内容の要旨

様々な刺激に対し生体は常時反応しているにもかかわらず、その働きはほぼ一定範囲内に保たれている。細胞増殖もその例外ではない。しかし自律的・非可逆的・過剰という特徴を有する細胞増殖は「腫瘍」と呼ばれ、生命に対する影響から、悪性腫瘍(癌、Cancer)と良性腫瘍に大別される。

腫瘍は発生母体とする細胞の特徴を様々な程度に残す。ホルモン標的細胞の中にはホルモン刺激に対し細胞数増減反応を示すものがあり、かかる細胞から発生する癌の増殖とホルモンとの間には深い関係が存在する(ホルモン依存性癌)。ホルモンにより増殖が促進される癌の治療・予防には、その作用過程のブロックが有効である。ホルモン依存性癌のうちステロイドホルモン依存性癌は、生活様式の欧米化に伴い日本でも増加傾向にある。その増殖機序として、ステロイドホルモンの調節を受ける特異的な蛋白・ペプチドが増殖促進因子であるというのが最も一般的である。我々は、ステロイドホルモン依存性癌増殖の機序を解析する目的で、マウス腫瘍から樹立した SC-3、B-1F 細胞を用い研究を進めている。SC-3 は、アンドロゲン誘導性増殖因子(FGF-8 であると判明)の存在が世界に先駆けて報告された細胞である。一方、B-1F については、そのエストロゲン依存性増殖に 5-リポキシゲナーゼ(5-LOX)代謝経路が関与する可能性があることをこれまで報告してきた。

ホルモン依存性癌は、その増殖がホルモンにより制御されているということで非常に特徴的であるが、その研究から得られた知見は、単にホルモン依存性癌にとどまらず、他の癌の治療・予防法発展にも役立つことが期待される。ヒト癌においてもアラキドン酸代謝産物の重要性が数多く報告されていることから、本研究では以下の解析を行った。

まず、B-1F のエストロゲン依存性増殖と 5-LOX の関係を、これまでの結果をもとに更に解析した。B-1F には 5-LOX が存在し、エストロゲン依存性増殖にはこの 5-LOX が重要であった。LT は B-1F の増殖を抑制するが、エストロゲンはこの LT 合成の key enzyme である 5-LOX 活性の低下を引き起こすことで LT 産生を抑制し、エストロゲン依存性増殖をきたす、そして 5-LOX 活性の低下原因の 1 つが蛋白・RNA レベルでの 5-LOX 減少と推察された。また、LT による増殖抑制機序として少なくとも LTD4 による apoptosis 誘導が考えられた。

近年、癌増殖とアラキドン酸代謝産物の密接な関連を裏付ける研究報告が見られる。B-1F の解析からも、癌細胞増殖における 5-LOX の重要性が示されたため、次に、ヒト癌、中でもこれまでに報告がない甲状腺癌における 5-LOX 発現につき解析した。その結果、甲状腺癌細胞に 5-LOX 発現を認め、その増殖に関与していると考えられた。詳細は、現在のところ明らかでない。肺癌由来細胞において、5-LOX により生成される 5s-HETE が、IGF-1 や GRP 刺

激に応じて上昇するという報告がある。生理的状态で、甲状腺の増殖は甲状腺刺激ホルモン (TSH) により制御されており、甲状腺癌もまたホルモン依存性癌の1つであることを考えれば興味深い。LT は peroxisome proliferators activated receptor (PPAR) に代表される核内受容体に、また膜表面の受容体に結合して様々な細胞応答を引き起こすが、PPAR アゴニストによる増殖抑制の報告もあり、これらは LOX が発癌、細胞増殖において重要な作用を有することを示す。

ところで、CysLT は硫黄化合物を含んでおり、システイン、グルタチオンなどの硫黄化合物が LT 合成を促進するという実験事実が知られている。この sulfur metabolism で重要な働きをしているのが methylcobalamin (MeCbl) で、B-1F や SC-3 の増殖を抑制する。腫瘍の正味の増殖は、促進方向と抑制方向を合わせた結果で、促進に関する研究は、増殖因子などを中心として進められてきた一方、抑制に関する研究では、apoptosis の重要性が報告されている。そこで、テストステロンにより著明な増殖促進をきたす SC-3 を用いて、MeCbl による増殖抑制を apoptosis 誘導の面から検討した。MeCbl は、SC-3 の増殖を抑制し apoptosis を引き起こすが、1 つにはアンドロゲン誘導性増殖因子 FGF-8 mRNA、FGF-8 の減少によるものと明らかになった。また、MeCbl は FGF-8 による増殖促進も抑制することから、FGF-8 産生以降にも作用すると考えられた。更に、アンドロゲン誘導性増殖促進は、抗 FGF-8 抗体により完全には抑制されない (50~60%の抑制) ことから、SC-3 のアンドロゲン依存性増殖には、FGF-8 誘導に加え他の機序も存在、故に MeCbl により誘導される apoptosis も、FGF-8 に関係するものに加え、他の機序によるものが存在しうると推察された。

以上、癌の中にはその増殖に 5-LOX が関与するものが存在することが明らかとなった。しかも 5-LOX 阻害剤がこれら癌細胞の増殖抑制に有効である可能性に対し、増殖促進を示す癌もあることから、その臨床応用には十分な注意を要することが示された。実際、我々が、解析中のヒト肺癌由来樹立細胞でも 5-LOX 阻害剤に対し、増殖促進を示す系と増殖抑制を示す系が存在する。漢方薬など長期連用する薬剤の中には 5-LOX 代謝経路に影響を与えるものも多いため、この差が何に起因するかを解析することは、5-LOX 阻害剤を臨床応用するにあたってきわめて重要である。5-LOX 関連酵素および受容体の役割に関する今後の分子レベル研究により、5-LOX の生体内における重要な生理活性作用の解明にもつながると考える。また、ペプチド LT 合成を促進するシステイン、グルタチオンなど硫黄化合物の sulfur metabolism で重要な働きをしているのが MeCbl である。MeCbl の癌増殖抑制作用には、methylation、ribosome 結合阻害等、様々な機序が存在することが推察され、MeCbl の補酵素としての作用に加え、新たな作用発見につながるのではないかと考えている。

論文審査の結果の要旨

ホルモン依存性癌は、その増殖がホルモンにより制御されているということで非常に特徴的である。ホルモンにより増殖が促進される癌の治療・予防には、その作用過程のブロックが有効である。これまでマウスの系を用いエストロゲン依存性増殖機構を解析し、5-lipoxygenase (5-LOX) とのかかわりを明らかにしてきた。本研究はこれを更に進めると共に、今までに報告がないヒト甲状腺癌における 5-LOX の発現、5-LOX 産物システインロイコトリエン (CysLT) 合成経路に間接的に関わる methylcobalamin (MeCbl) の増殖への影響を解析したものである。

その結果、以下の成果が得られた。

- ① ステロイドホルモン依存性増殖の機序の1つに、増殖抑制経路のホルモンによる解除が存在する。
- ② 5-LOX 阻害剤実験などから、LT の増殖に及ぼす影響は促進的とする報告が多いが、抑制的である系も存在する。
- ③ 5-LOX がホルモンにより制御される系が存在する。
- ④ 多くの癌組織では非癌部に比べ 5-LOX が up regulation しているが、甲状腺癌でも、同様の傾向を示す。
- ⑤ MeCbl には増殖抑制作用がある。
- ⑥ MeCbl は apoptosis を誘導する。

以上、ホルモン依存性癌の研究から得られた成果は、今後の分子レベルの研究により、単にホルモン依存性癌にとどまらず、他の癌の治療・予防法発展にも役立つことが期待され、博士 (薬学) の学位授与に値するものとする。