

## 29-0404 W118-3

ヒト大腸ガン細胞におけるトロンボキサン A<sub>2</sub> の新規機能

○酒井 秀紀<sup>1</sup>, 鈴木 智之<sup>1</sup>, 堀川 直樹<sup>2</sup>, 鶴飼 政志<sup>1</sup>, 田内 克典<sup>2</sup>, 南村 哲司<sup>2</sup>, 田淵 圭章<sup>3</sup>, 森井 孫俊<sup>1</sup>, 塚田 一博<sup>2</sup>, 竹口 紀晃<sup>1</sup> (<sup>1</sup>富山医薬大薬,<sup>2</sup>富山医薬大医,<sup>3</sup>富山医薬大生命科学実験セ)

【目的】ヒト大腸ガン組織において、cyclooxygenase-2 (COX-2) が過剰発現することが報告されている。COX-2 は、アラキドン酸をプロスタグランジン H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) に変換する。COX 下流の酵素の一つであるトロンボキサン合成酵素 (TXS) は、PGH<sub>2</sub> をトロンボキサン A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) に変換する酵素であるが、大腸ガンへの関与についてはこれまで報告されていない。本研究では、TXS および TXA<sub>2</sub> が大腸ガンに関与するののかについて、またそのメカニズムについて検討した。

【方法】当大学倫理委員会の承認のもと附属病院で手術を受ける患者からインフォームドコンセントを得たうえで、手術摘出標本の一部のガン組織と近傍の正常粘膜を採取し、Western blot 等の各種実験を行った。

【結果および考察】TXS は、10 例中 10 例のガン組織で、正常粘膜より高いレベルの発現が認められた。一方、COX-2 は、10 例中 5 例のガン組織で高発現が認められるにとどまり、TXS の場合に比べて再現性が低かった。ヒト大腸ガン培養細胞 (KM12-L4) においても、TXS の高発現が観察された。KM12-L4 細胞の TXS 発現を抑制すると、細胞増殖が有意に阻害された。TXS 阻害剤によって細胞増殖が阻害された。他方、TXA<sub>2</sub> の安定アナログ (STA<sub>2</sub>) は細胞増殖を促進させた。TXS-アンチセンスオリゴによる細胞増殖抑制効果は、STA<sub>2</sub> を投与することにより消失した。以上の結果から、大腸ガン細胞において TXS が高発現することにより過剰の TXA<sub>2</sub> が細胞外に放出され、TXA<sub>2</sub> がオートクリン効果で細胞増殖を促進しているものと考えられた。また我々は、TXA<sub>2</sub> による細胞増殖促進機構に、電位依存性 K<sup>+</sup>チャネル (Kv7.1) の up-regulation が関与していることを突き止めた。