

30-0060 W97-8

膜結合型プロスタグランジン E 合成酵素 (mPGES-1) と腫瘍形成

○亀井 大輔¹, 松尾 京子¹, 竹越 唯衣¹, 勝間田 豊¹, 審良 静男², 石川 由起雄³, 石井 壽晴³, 馬嶋 正隆⁴, 大石 幸子¹, 村上 誠¹, 工藤 一郎¹ (¹昭和大薬・衛生化学,²阪大・微研,³東邦大・医,⁴北里大・医)

【目的】膜結合型 PGE₂ 合成酵素 (mPGES-1) はアラキドン酸カスケードにおいて PGE₂ 合成系の最終段階を担っており、炎症・発痛・発癌に寄与している。当教室では本酵素が各種ヒト癌病変部位に発現誘導していること、本酵素の導入により細胞の悪性形質転換が生じることを明らかにしてきた。本研究では mPGES-1 過剰発現 Lewis Lung Carcinoma (LLC) 細胞株や mPGES-1 遺伝子欠損マウスを用いて、宿主側と癌細胞側の両側面から本酵素の癌の進展や転移への関与を明らかにすることを目的とした。

【方法・結果】(1) *in vitro* における mPGES-1 の細胞増殖への効果を mPGES-1 過剰発現 LLC 細胞株を用いて検討したところ、mPGES-1 過剰発現 LLC 細胞株では、対照細胞株と比較して、PGE₂ 産生量の増加に伴う細胞増殖速度の有意な上昇が観察された。(2) mPGES-1 過剰発現 LLC 細胞株及び対照細胞株をそれぞれマウスに尾静注し、血行性転移能を比較検討したところ、mPGES-1 過剰発現 LLC 細胞株を静注したマウスでは、対照細胞株の場合と比較して、肺組織表面の癌性結節数の有意な増加が観察された。(3) 野生型 LLC 細胞株を mPGES-1 遺伝子欠損マウス及び対照マウスの背部皮下に移植し、時間経過に伴う腫瘍増殖を比較検討したところ、mPGES-1 遺伝子欠損マウスでは、対照マウスと比較して、移植後の腫瘍増殖の有意な低下が観察された。また腫瘍組織内の PGE₂ 含有量の顕著な低下と VEGF 発現量及びヘモグロビン含有量の減少が認められた。

【考察】癌細胞の進展や転移には、宿主側と癌細胞側の両側面での mPGES-1 の関与が強く示唆された。