

GS02-2 大腸の化学発がんにおける膜結合型プロスタグランジンE合成酵素の役割

○佐々木 由香¹, 亀井 大輔², 石川 由起雄³, 石井 壽晴³, 原 俊太郎¹

¹昭和大薬・衛生化学, ²昭和大薬・治療ニーズ探索学, ³東邦大医

環境中に存在する化学物質の中には、生体内で代謝活性化された後に遺伝子に変異を引き起こすことにより、発がん性を示すものが少なくない。ヒトにおけるがんの発生原因の 80%以上が化学的な要因であるという説もあり、がんの予防を考える上で化学発がんに関わる生体応答機構を明らかにすることは重要である。近年、様々な生理活性を示すプロスタグランジンE₂(PGE₂)の産生を抑制する非ステロイド性抗炎症薬を服用すると、がんの発症リスクが減少することが疫学的に示され、PGE₂ とがん化との関連が注目されている。PGE₂ は、アラキドン酸からシクロオキシゲナーゼ(COX)によって産生された PGH₂ が、PGE 合成酵素(PGES)により変換され産生される。今回私たちは、化学発がんへの PGE₂ の関与を検討するために、PGES のアイソザイムのうち、様々なヒトがん組織で高発現している膜結合型 PGES (mPGES-1)に注目し解析を行った。

野生型マウスおよび mPGES-1 KO マウスの腹腔内に発がん性を示すアゾキシメタン(AOM)を週 1 回、6 週連続投与し、投与開始から 24 週間後の大腸発がんを評価した。その結果、mPGES-1 KO マウスでは野生型マウスと比較して大腸における腫瘍形成が顕著に抑制されていた。さらに、大腸腫瘍部位では PGE₂ 含有量が低下していることも示された。また、AOM 投与から 12 週目における前がん病変の形成は、mPGES-1 KO マウスでは抑制されること、一方、mPGES-1 の過剰発現マウスに AOM を投与すると更新することも明らかとなった。以上の結果より、mPGES-1 を介し産生される PGE₂ が、環境化学物質により引き起こされる化学発がんに関与する可能性が示された。