

27O-pm04S

大腸癌の増殖におけるプロスタグランジン輸送体 PGT の役割

○大野 康弘¹, 中西 猛夫¹, 大島 浩子², 大島 正伸², 玉井 郁巳¹ (¹金沢大院医薬保, ²金沢大がん進展制御研)

【背景・目的】

Prostaglandin E₂ (PGE₂) は大腸癌の増殖・進展および血管新生に寄与する。当研究室はこれまでに、大腸癌細胞で合成された PGE₂ の細胞外への分泌に、PGE₂ に高い親和性を有する PG 輸送体 (PGT/*SLCO2A1*) が関与することを報告してきた (1)。本研究では、*Pgt* と家族性大腸腺腫症の原因遺伝子 *Apc* の複合遺伝子変異マウスを用いて、PGT が大腸癌進展に及ぼす影響を評価した。

【方法】

大腸腺腫症動物モデルとして、*Apc* 遺伝子に翻訳終止変異を挿入した *Apc*^{A716/+}マウスを使用した (2)。マウス組織における *Pgt* の発現は免疫組織化学染色により検討した。PGT の血管新生に対する役割はヒト血管内皮由来細胞株 HUVEC を用いた血管形成試験により評価した。

【結果・考察】

Pgt^{-/-}/*Apc*^{A716/+}マウスにおける腸管腺種の総数は *Apc*^{A716/+}マウスと同程度であったが、径が 2 mm 以上の腺種の数はいずれも *Pgt*^{-/-}/*Apc*^{A716/+}マウスで有意に減少した。免疫組織化学的検討により、*Pgt*^{-/-}/*Apc*^{A716/+}マウス腸管由来腺種組織における単位面積あたりの微小毛細血管数は、*Apc*^{A716/+}マウスと比較して有意に減少した。また、*Pgt* は血管内皮細胞、間質中マクロファージ、上皮細胞の順に強く発現した。さらに、PGT 阻害剤存在下で HUVEC の血管形成が有意に減少した。以上より、血管内皮細胞に発現している *Pgt* が腫瘍形成に伴う血管新生に関与することが示唆された。

(1) 笠井拓 等、日本薬学会第 134 年会、熊本、(2014)

(2) Oshima *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, (1995)