

(甲)

学位論文抄録

NO と MEK inhibitor の併用療法は癌細胞株の増殖と浸潤を相乗的に抑制する

(The effects of combination of NO donor and MEK inhibitor on proliferation and invasion of cancer cells)

古橋 聡

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻消化器外科学

指導教員

馬場 秀夫 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学

学位論文抄録

[目的] NO (一酸化窒素)は、細胞内シグナル伝達を担う多数の分子を制御し、多様な生理活性を示す。さらに、NO は幾つかのがん細胞に対して抗腫瘍効果を示すという報告がなされている。腫瘍増殖シグナルの主な経路としては、PI3K/Akt および MAPK の二つの経路が存在し、Akt および Erk はそれぞれの経路の主要な分子であり、IRS-1/PI3K および Ras/MEK の下流に存在する。NO は、種々の細胞で、IRS-1 や Akt の活性を抑制し、Ras を活性化するとの報告がある。一方、MEK inhibitor は、Ras の下流の MEK の活性を抑制する。我々は膵癌細胞株(MIAPaCa-2)、膵癌細胞株(Panc-1)、大腸癌細胞株(HCT-116)、大腸癌細胞株(HT-29)、胃癌細胞株(AGS)、乳癌細胞株(MCF-7)において NO と MEK inhibitor との併用による腫瘍増殖抑制効果および浸潤抑制効果、さらに IGF-1R、EGFR およびその下流の PI3K/Akt、MAPK 経路におけるシグナル伝達制御機構について検討した。

[方法] MIAPaCa-2、HCT-116 に、GSNO と U0126 を添加後、IGF-1、EGF 刺激下に IGF-1R、EGFR、Akt、Erk のリン酸化を Western blotting 法で評価した。また、MIAPaCa-2、HCT-116、Panc-1、AGS、HT-29、MCF-7 において、MTT assay 法で、GSNO と U0126 の腫瘍増殖抑制効果を評価した。続いて、Invasion assay 法を用いて、GSNO と U0126 の腫瘍浸潤抑制効果を評価した。

[結果] Western blotting 法において、MIAPaCa-2、HCT-116 は、GSNO 単独で IGF-1R、EGFR、Akt のリン酸化が抑制され、Erk のリン酸化が亢進した。また、U0126 単独で Erk のリン酸化が抑制され、IGF-1R、EGFR、Akt のリン酸化が亢進した。GSNO・U0126 併用で IGF-1R、EGFR、Akt および Erk のリン酸化が抑制された。MTT assay 法において、全ての細胞株(MIAPaCa-2、HCT-116、Panc-1、AGS、HT-29、MCF-7)が、GSNO 単剤添加群および U0126 単剤添加群で、濃度依存性に腫瘍増殖抑制効果を認めた。また、全ての細胞株で、U0126 単剤添加群、GSNO 単剤添加群に比べ GSNO・U0126 併用群は、腫瘍増殖抑制効果を認めた。Invasion assay 法において、MIAPaCa-2、HCT-116 は、U0126 単剤添加群、GSNO 単剤添加群に比べ GSNO・U0126 併用群が有意に浸潤抑制効果を認めた。

[結論] 癌細胞株で、NO と MEK inhibitor を併用し、腫瘍増殖抑制効果および浸潤抑制効果の増強を認めた。NO と MEK inhibitor を併用は腫瘍増殖の主要な二つの経路を抑えることで、より抗腫瘍効果を発揮すると考えられ、癌治療として有望である。