

腎臓がん細胞株における 15d-PGJ₂ の抗腫瘍効果

武庫川女子大学大学院 薬学研究科 臨床薬学研究室 修士1年 田路千明

がんは死亡原因1位であり、現在日本人の2~3人に1人がかかるという身近な病気です。その中で腎臓がんは罹患率・死亡率と共に年々増加傾向にあります。また、化学療法に対して抵抗性を示すことが問題となっております。近年では分子標的薬の開発もありますが、効果は十分とは言えず、新規治療薬が求められています。私は、岡村教授ご指導の下、未だ薬物療法が十分でない腎臓がんに対する抗がん剤の開発を目指して、新規抗がん剤の作用メカニズムの解析を行っております。

15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ (15d-PGJ₂) は胃、肺、大腸、前立腺、乳がんなどのいくつかのがん細胞においてアポトーシスを誘導することが報告されていますが、その作用機序は明らかになっていません。そこで、腎臓がんに対する 15d-PGJ₂ の作用機序について検討しました。

実験にはヒト腎臓がん細胞株 786-O、Caki-2 および ACHN の3種の細胞を用いました。まず、50%増殖阻害濃度 (IC₅₀) や生存率に及ぼす影響の検討を行ったところ、15d-PGJ₂ はいずれの腎臓がん細胞においても細胞増殖阻害効果を示しました。その細胞死形態を確認するために、各腎臓がん細胞の IC₅₀ 付近の濃度で 15d-PGJ₂ を処置後、核染色試薬 Hoechst33342 にて染色し、蛍光顕微鏡で観察しました。その結果、いずれの細胞にもアポトーシスに伴う形態の特徴であるクロマチン凝集が観察されました。ここでは Caki-2 におけるクロマチン凝集の様子を示します (Fig. 1)。次に Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ (PPAR γ) に着目しました。PPAR γ は転写調節因子として機能する核内受容体であり、そのリガンドにより脂肪代謝、糖代謝などの役割を果たすだけでなく、G₁ 期での細胞周期進行を抑制し、細胞死を引き起こすことが知られています。また、15d-PGJ₂ は PPAR γ のリガンドとなることが知られています。そこで PPAR γ 阻害剤である GW9662 を 15d-PGJ₂ と併用処置し、その影響を検討しました。しかし、生存率の回復は見られず、15d-PGJ₂ による細胞死は PPAR γ 非依存的であることが示唆されました。アポトーシスを誘導するいくつかのメカニズムの中で活性酸素種 ROS が関わっているという報告があります。ROS は細胞膜のリン脂質、蛋白や DNA に酸化障害を与え、アポトーシスを導きます。そこで今度は細胞死に ROS が関与しているのではないかと考え、抗酸化剤である N-Acetyl Cysteine (NAC)、還元型 glutathione (GSH) および vitamin E (VtE) を 15d-PGJ₂ と併用処置し、その影響を検討しました (Fig. 2)。ここでは 786-O で得られた実験のデータを示します。このグラフは薬物を処置していないコントロールに対して 15d-PGJ₂ 単独、各抗酸化剤の単独群及び 15d-PGJ₂ との併用処置群の生存率の割合を示したグラフです。いずれの細胞においても GSH と NAC の併用処置群では 15d-PGJ₂ 単独処置よりも生存率が上昇し、回復が認められました。しかし、VtE 併用処置では 15d-PGJ₂ 単独処置と生存率はほぼ変

ならず、回復は認められませんでした。このことから、NAC や GSH は抗酸化作用とは異なる機序により 15d-PGJ₂ による細胞増殖阻害効果を減弱させたと考えられ、また VtE 処置で生存率が回復しなかったことより、15d-PGJ₂ による細胞死には ROS の関与が小さいことが示唆されました。

今後、15d-PGJ₂ の詳細な作用機序を精査することにより、新規創薬ターゲットとしての可能性を検討したいと考えています。なお、この内容については日本薬学会第 131 年会（静岡）にて発表予定です。

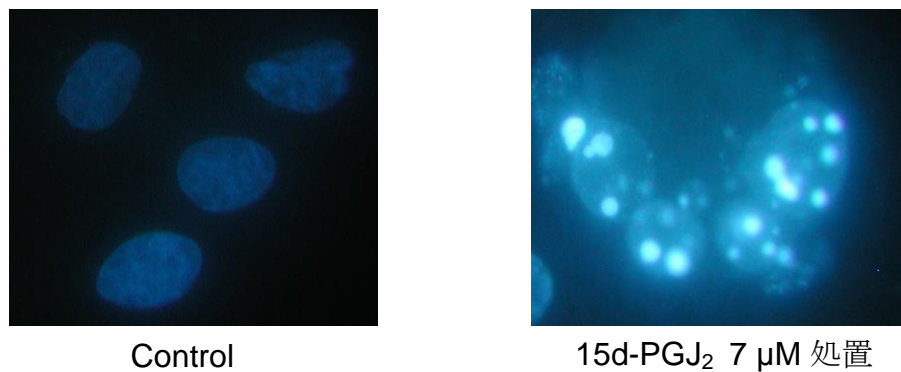


Fig. 1 Caki-2 における 15d-PGJ₂ 処置時の核形態

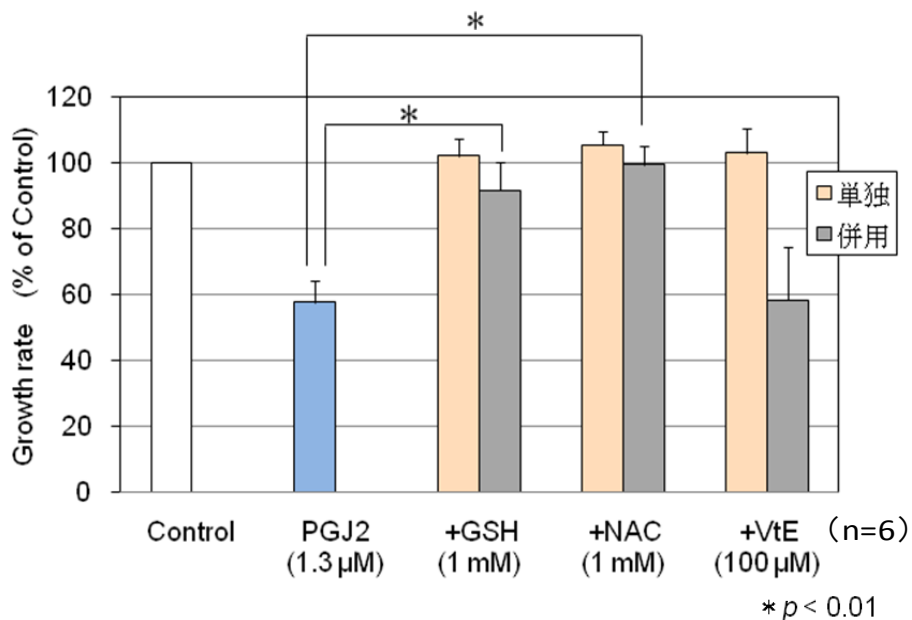


Fig. 2 786-O における 15d-PGJ₂ 及び抗酸化剤の併用試験