

平成 26 年度 金沢大学がん進展制御研究所 共同研究報告書

研究区分	マウスモデルを用いた消化器がん発生・悪性化に関する研究 (腫瘍遺伝学研究分野)	
研究課題	消化器癌の増殖・進展におけるプロスタグランジン輸送体の役割の解明	
研究代表者	所属・職名・氏名	金沢大学薬学系・准教授・中西猛夫
受入担当教員	職名・氏名	教授・大島正伸
【研究目的】	慢性大腸炎は大腸癌のリスク因子であり、プロスタグランジン E ₂ (PGE ₂) は大腸炎および大腸癌の進展に寄与する炎症メディエーターである。PGE ₂ は細胞内で合成され受容体に作用するが、大腸腫瘍組織における PGE ₂ 濃度調節機構は十分に理解されていない。申請者らは、これまでに PGE ₂ の細胞内外の濃度が膜輸送体 SLCO2A1 (PGT) により厳密に制御され、PGT の機能欠損が炎症性疾患の進展に貢献することを報告してきた (PLOS ONE 10:e0123895, 2015)。このような背景から、本研究においては、マウス大腸癌モデルを用いて PGT が大腸癌の増殖・進展に果す役割を検討した。	
【研究内容・成果】	<p>ヒト大腸癌 LoVo 細胞において、酸化的ストレスの付与により、PGE₂ の細胞内局在へ変化し、Pgt が形質膜付近へ移行することが明らかになった。PGT のノックダウンにより、細胞外の PGE₂ 量が有意に減少した。これらの結果から、細胞内で合成された PGE₂ の細胞外への分泌に、PGT が関わり細胞内外の濃度調節に主要な役割を果すことが明らかになった。メカニズムについては今後の検討が必要である。</p> <p>一方、<i>in vivo</i> においても PGT の役割を検討した。Slco2a1^{-/-}/Apc^{Δ716/+}マウスにおける腸管腺種の総数は Apc^{Δ716/+}マウスと同程度であったが、径が 2 mm 以上の腺種の数は Pgt^{-/-}/Apc^{Δ716/+}マウスで有意に減少した。免疫組織化学的検討により、Slco2a1^{-/-}/Apc^{Δ716/+}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、Slco2a1^{-/-}/Apc^{Δ716/+}マウスと比較して有意に減少した。さらに、Pgt ホモ欠損およびヘテロ欠損 Apc^{Δ716/+}マウスの平均寿命は、Pgt 野生型 Apc^{Δ716/+}マウスと比較して、有意に延長することが明らかになった。この原因を追究するために、Pgt の腫瘍組織内発現を明確にした。Pgt タンパク質は血管内皮細胞、間質組織中マクロファージおよび大腸腫瘍細胞の順に強く発現した。血管内皮細胞に最も強く発現したことから、ヒト血管内皮細胞モデルである HUVEC を用いた血管形成試験により PGT 機能と管の形成能との関係を検討した。PGT 阻害剤存在下あるいは発現抑制時に管の形成が有意に低下することが示された。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ため、Pgt 欠損 Apc^{Δ716/+}マウスにおいて、腫瘍の増殖能が低下することが示唆された。これらの結果は、Pgt の阻害剤の開発が大腸癌治療に有効であることを意味し、大腸癌治療薬の開発に有益な情報を与える成果である。</p>	
【成果等】	【主な論文発表】 現在準備中	
	【学会発表】	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nakanishi T, Kasai T, Tamai I: Prostaglandin transporter (PGT)-mediated PGE₂ secretion from human colorectal cancer cells in response to oxidative stress. 19th North American ISSX/29th JSSX Meeting, October 19-23, 2014, San Francisco, CA, USA (ポスター) 2. 大野康弘、中西猛夫、大島浩子、大島正伸、玉井郁巳「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」日本薬学会第 135 年会、神戸 (口頭、2015 年 3 月 27 日)
	【その他特筆事項】	本研究成果により、財団法人北國がん研究振興財団より助成金を受けた。