

論文内容要旨

報告 番号	甲 創 第 89 号	氏 名	三竿 顕也
学位論文題目	内因性カンナビノイド 2-arachidonoylglycerol による新規抗結腸がんメカニズムの解明		
<p>大腸がんの発症と悪性化には様々な要因が関与しているが、その一つは炎症が長期化することであると考えられている。炎症反応において重要な酵素であるシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) が、大腸がんの発症と悪性化に寄与していることが報告されていることから、COX-2は大腸がんのバイオマーカーであることが知られている。</p> <p>アラキドン酸誘導体である 2-アラキドノイルグリセロール (2-AG) およびアナンダミド (AEA) などの内因性カンナビノイドは、前立腺がんなどに対し <i>in vivo</i> および <i>in vitro</i> で抗がん作用を示すことが報告されているが、その詳細なメカニズムは明らかとなっていない。そこで、本研究では、これらの内因性カンナビノイドの抗大腸がん作用の詳細なメカニズムの解明を目的とし、COX-2 の発現量に着目し、ヒト結腸がん HCA-7 細胞株を用いて検討を行った。</p> <p>HCA-7 細胞にプロスタグランジン E₂ (PGE₂) を処置することで誘導された COX-2 の発現は、2-AG を前処理した場合にのみ有意に抑制された一方で、AEA 前処理ではその抑制はみられなかった。COX-2 プロモーターを用いたルシフェラーゼレポーターアッセイの結果より、2-AG 処置は COX-2 遺伝子転写活性には影響を与えなかった。しかし、RT-PCR の結果から PGE₂ 処置によって誘導された COX-2 の mRNA は、2-AG との共処置 6 時間後にはコントロールレベルまで減少していることが明らかとなった。すなわち、2-AG 処置により mRNA の分解が誘導されている可能性が示された。そこで、mRNA の分解に重要な Processing body (P-body) 数を、蛍光免疫染色により計測したところ、2-AG 処置によりその数が増加していることが明らかとなった。次に、P-body の形成に重要である DCP1a のリン酸化を検討したところ、2-AG 処置によりそのリン酸化が促進していることも明らかとなった。さらに、p38 MAPK の阻害薬を用いて検討したところ、2-AG によって引き起こされた DCP1a のリン酸化、P-body の形成、COX-2 の発現抑制作用がキャンセルされることも明らかとなった。</p> <p>これらのことから、2-AG は p38 MAPK の活性化を介し P-body の形成を促進させ、COX-2 mRNA の分解を促進することにより COX-2 のタンパク質レベルでの発現を抑制している可能性が示された。COX-2 阻害薬として一般的に用いられている非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の作用機序は、主に COX-2 の機能阻害である。NSAIDs は大腸がんの罹患・死亡リスクを低下させることが報告されている一方で、アメリカ食品医薬品局 (FDA) によると、NSAIDs の長期連用は心血管リスクを増大させることも報告されている。本研究で明らかとなった 2-AG の薬理作用は、COX-2 の機能ではなく発現を抑制するものであることから、NSAIDs とは異なる新たな機序を持つ抗炎症薬および大腸がん予防・治療薬の開発への応用が期待される。</p>			