

平成20年12月

永原天和 学位論文審査要旨

主 査 清 水 英 治
副主査 長谷川 純 一
同 村 脇 義 和

主論文

Mechanisms of anti-proliferative effect of JTE-522, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on human liver cancer cells

(選択的COX-2阻害薬JTE-522によるヒト肝癌細胞での増殖抑制効果とその作用機序)

(著者：永原天和、岡野淳一、村脇義和)

平成19年 Oncology Reports 18巻 1281頁～1290頁

審査結果の要旨

本研究は、ヒト肝癌由来の細胞株を用いて、選択的COX-2阻害薬であるJTE-522の細胞増殖抑制効果とその作用機序について検討したものである。その結果、肝癌細胞株ではCOX-2の発現を認めなかったが、JTE-522添加により肝癌細胞増殖は有意に抑制された。さらに、JTE-522添加により培養上清PGE2濃度は変わらなかったことから、JTE-522による肝癌細胞増殖抑制効果はCOX-2非依存的であることが示唆された。JTE-522添加によるアポトーシスの誘導は認められなかったが、cyclin Eの発現低下とG1/S期での細胞周期停止が認められた。JTE-522添加は細胞内シグナル伝達分子であるp38MAPK、JNK、ERKの活性には影響を与えなかったが、核内レセプターであるPPAR- γ の発現が有意に亢進しており、JTE-522による肝癌細胞増殖抑制機序にPPAR- γ が関与している可能性が示唆された。本論文の内容は、JTE-522がCOX-2非依存的に肝癌細胞増殖抑制効果を示すことを明らかにし、増殖抑制的な核内レセプターであるPPAR- γ とCOX-2とのシグナル伝達経路間には何らかのクロストークが存在することを示唆するものであり、COX-2阻害薬による肝癌細胞増殖抑制の機序の面で明らかに学術水準を高めたものと認める。