

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	櫻 井 香
主 論 文 題 名				
Celecoxib prevents malignant progression of smoking-induced lung tumors via suppression of the COX-2/PGE ₂ signaling pathway in mice (CelecoxibはCOX-2/PGE ₂ シグナル経路の抑制を介してマウスの喫煙誘導肺腫瘍の悪性進展を防ぐ)				
(内 容 の 要 旨)				
肺癌は予後不良の疾患であり、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease : COPD）の重要な合併症の一つである。そのため、肺癌の発症を抑制する化学予防薬の確立が求められている。本研究では、間歇的喫煙曝露による肺癌モデルマウスを用いて、シクロオキシナーゼ-2（cyclooxygenase-2 : COX-2）阻害薬であるCelecoxibの肺癌予防効果を検討した。さらに、喫煙曝露時にCOX-2阻害薬が脂質代謝に及ぼす影響についても解析を行った。 7-10週 齢 の 雄 性A/Jマウスに対し4-（methylnitrosamino）-1-（3-pyridyl）-1-butanone（100mg/kg）を腹腔内投与した後、20週にわたり空気または主流煙を間歇的に曝露させた。溶媒またはCelecoxib（75 mg/kg）を1日1回経胃管投与し、肺組織を採取して腫瘍結節および肺気腫の発生を評価した。また、気管支肺胞洗浄液を採取し、細胞数を測定した。リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応およびウエスタンブロット法によりCOX-2の発現を解析した。さらに、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法により脂質プロファイルを評価した。加えて、マウス肺腺腫細胞株（LA-4細胞）を用いた細胞増殖およびコロニー形成アッセイを行い、プロスタグランジン等の脂肪酸代謝物の影響を解析した。 間歇的喫煙曝露により、肺腺腫および肺腺癌の発生が有意に増加し、COX-2の発現が亢進していることが明らかとなった。特に、肺腺腫にはCOX-2陽性細胞が豊富に存在していた。Celecoxib投与により、間歇的喫煙による肺炎症および肺気腫が抑制され、気管支肺胞洗浄液中の細胞数も減少した。また、総腫瘍数には変化がみられなかったものの、肺腺癌の発生数は有意に減少した。Celecoxibは単回喫煙曝露後の気道内プロスタグランジンE2（prostaglandin E2 : PGE₂）産生を顕著に抑制した。PGE₂はEP4受容体を介してLA-4細胞の細胞増殖能を上昇させ、コロニー形成を促進することが確認された。 以上の結果から、Celecoxibは喫煙誘導肺癌の発生、炎症および肺気腫を抑制することが示され、喫煙者やCOPD患者における化学予防薬としての可能性が示唆された。今後、EP4受容体阻害剤による肺気腫および肺癌予防の有用性について、さらなる研究が求められる。				