

鶴谷 純司 論文内容の要旨

主 論 文

Antiproliferative effects of the histone deacetylase inhibitor FR901228 on small-cell lung cancer lines and drug-resistant sublines.

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 FR901228 の小細胞肺癌細胞増殖およびアポトーシスに対する効果の検討

Junji Tsurutani , Hiroshi Soda, Mikio Oka, Mitsuhiro Suenaga, Seiji Doi, Yoichi Nakamura, Katsumi Nakatomi, Ken Shiozawa, Yasuaki Yamada, Shimeru Kamihira, Shigeru Kohno

International Journal of Cancer 3月号 104 (2) 238 242 2003年
[ページ数 5]

長崎大学大学院医学研究科新興感染症病態制御学系専攻
(指導教授 : 河野 茂 教授)

緒 言

新規のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (HDAC 阻害剤) である FR901228 が、invitro の系において、非小細胞肺癌細胞を含む複数の癌腫の増殖を抑制することが報告されている。一方、本薬剤の小細胞肺癌における有効性に関する研究報告はない。また、既存の HDAC 阻害剤であるトリコスタチン A とソディウムブチレートが、前立腺癌細胞のテロメラーゼの酵素活性部位 (*hTERT*) mRNA の発現と、テロメラーゼの酵素活性を抑制することを報告した。今回、FR901228 が小細胞肺癌細胞の細胞増殖とアポトーシスに与える影響と、さらに、*hTERT* mRNA の発現とテロメラーゼの酵素活性に及ぼす影響について研究を行った。

対象と方法

人の小細胞肺癌細胞から樹立された細胞株 NCI-H69、NCI-H526、および NCI-H82 細胞を用いた。細胞増殖測定は WST-1 アッセイを用いた。細胞のアポトーシスの検出には細胞核の propidium iodide 染色とフローサイトメトリーを用いて、sub G1 分布細胞を測定することで評価した。

結果と考察

FR901228 は 5-10nM の比較的低濃度において H69、H526 および H82 細胞において細胞周期 G2/M と subG1 を誘導した。FR901228 は、細胞増殖抑制ならびに細胞周期分布を変化させる前の、治療開始後 6 時間の時点で、*hTERT* mRNA の発現を抑制した。したがって、*hTERT* mRNA の発現抑制とテロメラーゼ活性の抑制は、FR901228 が誘導した細胞周期の停止やアポトーシスに続発するものではないことが示された。また、細胞をサ

イクロホスファミドで一定の時間前処理した場合、上記濃度の FR901228 では *hTERT* mRNA の発現抑制を示さないことから、この作用は新規に合成される蛋白に依存したものであることが示唆された。さらに、FR901228 はエトポシド耐性株である UMCC-1/VP-16、イリノテカン耐性株である PC-6/SN2-5H、シスプラチン耐性である H526/CDDP 細胞等の *hTERT* mRNA 発現の抑制、テロメラーゼ活性の抑制を起こし、細胞増殖の抑制ならびにアポトーシスを誘導した。これは、FR901228 が既存の抗がん剤と交叉耐性を有さないことを示し、小細胞肺癌患者の臨床において有望な薬剤である可能性が示唆された。