

### P11-44 肺小細胞癌の増殖における hedgehog シグナル伝達系の関与

宇田川清司・金沢 実・萩原 弘一  
埼玉医科大学呼吸器病センター呼吸器内科

【背景】 Gefitinib (Iressa), Imatinib (Gleevec) がそれぞれ非小細胞肺癌, 慢性骨髄性白血病に有効であることが報告され, 増殖シグナル伝達系の特異的阻害剤が有効な癌治療薬となることが示された。【目的】本研究では, 最近小細胞肺癌の増殖との関連が指摘された Hedgehog pathway に着眼し, これらのシグナル伝達系の細胞増殖への関与について検討を行なった。【方法】細胞バンクから入手可能な, 肺小細胞癌細胞株を無作為に抽出, 取得した。Hedgehog シグナル伝達系特異的抑制物質 cyclopamine 存在下での細胞増殖速度を MTT アッセイにより検討した。【結果】6 種類の肺小細胞癌細胞株の内 Lu 135, Lu139, DMS92, SBC-5 は cyclopamine により 20% 以上の増殖抑制が濃度依存性に認められた。MS-1, SBC-3 では増殖抑制は認められなかった。【結論】検討した小細胞癌細胞株の 6 株中 4 株において, Hedgehog pathway が細胞増殖に関与していた。今後, 他のシグナル伝達系の関与も含め, 検討していく予定である。

### P11-45 肺腺癌細胞におけるゲフィチニブによる E2F-1 を介した増殖およびテロメラーゼ活性の抑制

末永 光宏<sup>1</sup>・山口 昭彦<sup>1</sup>・坂木 由宗<sup>1</sup>・梅原 恵<sup>1</sup>・  
寺師 健二<sup>1</sup>・河俣 仲秋<sup>1</sup>・早田 宏<sup>2</sup>・岡 三喜男<sup>3</sup>・  
河野 茂<sup>2</sup>・鄭 忠和<sup>1</sup>

<sup>1</sup>鹿児島大学大学院 循環器・呼吸器・代謝内科学; <sup>2</sup>長崎大学大学 第 2 内科; <sup>3</sup>川崎医科大学 呼吸器内科

【背景】ゲフィチニブ(‘イレッサ’, ZD1839, アストラゼネカ社)は上皮成長因子受容体(EGFR)のチロシンキナーゼを選択的に阻害し, シグナル伝達系をブロックすることで癌細胞の増殖や生存に影響を及ぼす。非小細胞肺癌症例, とくに腺癌において, ゲフィチニブは著明な抗腫瘍効果を示すが, 腫瘍のゲフィチニブ感受性と分子生物学的な特徴との関連は不明なままである。一方, テロメラーゼは染色体のテロメア長を維持する作用を持ち, 多くの悪性腫瘍細胞でその活性がみられ, 最近ではテロメラーゼの調節に成長シグナルの関連が示唆されている。【目的】ヒト肺腺癌細胞株を用いてゲフィチニブによるテロメラーゼ活性および細胞周期への影響を調べる。【方法】EGFR を発現している二つのヒト肺腺癌細胞株(A549, H23)を用いた。WST-1 法を用いて細胞増殖能を測定し, テロメラーゼ関連遺伝子である hTERT, p21WAF1, c-myc の mRNA 発現を RT-PCR により調べた。テロメラーゼ活性は telomeric repeat amplification protocol (TRAP) を用いて測定し, また, フローサイトメトリーによる細胞周期測定を行った。E2F-1 の発現はウェスタンブロッティングで検討した。【結果】A549 細胞では, ゲフィチニブは 5~20 $\mu$ M の濃度, 48 時間の培養で細胞増殖の抑制を示し, また, 5~20 $\mu$ M のゲフィチニブは 24 時間で hTERT の mRNA 発現を抑制し, 48 時間でテロメラーゼ活性の抑制を示した。一方, H23 細胞では細胞増殖の抑制や hTERT の mRNA の発現抑制はみられなかった。細胞周期の解析では, 10~20 $\mu$ M のゲフィチニブは 48 時間で, A549 細胞の G0/G1 部分の増加を認めたが, H23 細胞では 48 時間以内では影響がみられなかった。E2F-1 の発現に関して, A549 細胞では, 5~20 $\mu$ M のゲフィチニブは容量依存的に発現を抑制したが, H23 細胞においては変化はみられなかった。【結論】ゲフィチニブは A549 細胞においてテロメラーゼ活性を抑制し, 細胞周期に影響を及ぼす。その機序は E2F-1 の抑制を介していることが示唆される。