

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	磯野 路善
論文担当者	主 査 鈴木 敬一郎
	副 査 山本 新吾
	副 査 池田 正孝
学位論文名	Itraconazole Increases Resolvin E3 Concentration and 12/15-lipoxygenase
	Inhibitor Attenuates Itraconazole Cytotoxicity in Cervical Cancer Cells
	(子宮頸癌細胞においてイトラコナゾールはレゾルビン E3 濃度を上昇させ、
	12/15-リポキシゲナーゼ阻害剤はイトラコナゾールの細胞毒性を減弱させる)
論文審査の結果の要旨 イトラコナゾール (ITZ) の抗がん作用のメカニズム解明のため、ITZ により誘導されるがん細胞内の specialized pro-resolving mediators (SPM) の変化が検討された。 ヒト子宮頸部扁平上皮癌細胞株 CaSki を、1 μM の ITZ を添加または添加しない状態で培養した。液体クロマトグラフィー/質量分析法 (LC-MS/MS) を用いて、ITZ の影響を受けた SPM を包括的に検討し、ITZ 投与により 2 倍以上の質量変化を示す SPM を、ITZ がその代謝経路を標的としている候補 SPM とした。次に候補 SPM の代謝経路に対する阻害剤を用いて、細胞増殖抑制実験を行った。resolvin E3 の阻害アッセイには、12/15-リポキシゲナーゼ (LOX) 阻害剤である ML351、5-LOX 阻害剤である zileuton を用いた。PGJ2 およびその誘導体である delta-12-PGJ2 に対しては、リポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素 (L-PGDS) 阻害剤である AT-56 を用いた。細胞生存率は、Premix WST-1 Cell Proliferation Assay System を用い、細胞を WST-1 と 2 時間培養しホルマザン生成物をマイクロプレートリーダーで 450nm の吸光度を測定して評価した。 SPM 候補として resolvin E3、resolvin E2、プロスタグランジン J2 (PGJ2)、デルタ-12-PGJ2、Maresin 2 が抽出された。18-HEPE の resolvin E3 への変換に関与する ML351 は、単独では CaSki 細胞の増殖に影響を与えなかったが、ITZ との共培養により ITZ の増殖抑制効果を減弱した。一方、zileuton は増殖に影響しなかった。AT-56 は単独で添加すると細胞増殖が促進されたが、ITZ との共培養では ITZ の細胞増殖抑制効果には影響を与えなかった。 これら結果より ITZ は resolvin E3 の迅速な産生を誘導し、18-HEPE を resolvin E3 に変換する酵素を阻害すると ITZ の抗がん作用が抑制されることがわかった。今回の結果は、これまで未知であった ITZ の抗がん作用のメカニズム解明において重要かつ新たな知見であり、学位の授与に値する。	