

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Propranolol and landiolol inhibit cell proliferation enhanced by
noradrenaline in human lung adenocarcinoma cells

プロプラノロールとランジオロールはノルアドレナリンで亢進された肺腺癌細胞の増殖能を抑制する

日本医科大学大学院医学研究科 疼痛制御麻酔科学分野
大学院生 富張 雅宏

Biomed Res. 2024;45(6):253-259.掲載

DOI: 10.2220/biomedres.45.253.

非小細胞肺癌患者の術後生命予後は不良であり、再発が術後死亡の主な原因とされている。術中 β 遮断薬投与が手術侵襲による自律神経亢進を抑制し、肺癌患者の術後生命予後改善に寄与するとの報告がある。本研究では、ヒト肺腺癌細胞に対する β 遮断薬プロプラノロールおよびランジオロールの腫瘍抑制作用の機序を検討した。

A549 ヒト肺腺癌細胞を、以下の薬剤 [コントロール (C) 群：液体培地のみ、ノルアドレナリン (N) 群：10 μ mol/L ノルアドレナリン、ノルアドレナリンに加え β 遮断薬を併用するプロプラノロール (NP) 群：10 nmol/L プロプラノロール、およびランジオロール (NL) 群：1000 nmol/L] を 2 時間暴露した。細胞増殖は cell count kit 8 (CCK8)、Ki67 免疫蛍光染色を用いて評価した。さらに、PCR array (TaqMan™ Array Human Molecular Mechanisms of Cancer) を実施し、有意差を認めた遺伝子は qRT-PCR にて mRNA 発現を測定した。

CCK8 では NP 群と NL 群ではノルアドレナリンによる細胞増殖能の亢進が抑制された (N 1.15 \pm 0.04 vs NP 0.96 \pm 0.15 vs NL 0.97 \pm 0.07, N vs NP : p = 0.010, N vs NL : p = 0.019)。Ki67 免疫蛍光染色においても N 群と比較し NP 群と NL 群は有意に Ki67 陽性細胞の割合が低かった (N 2.16 \pm 0.27 vs NP 1.11 \pm 0.34 vs NL 1.22 \pm 0.19, N vs NP : p < 0.001, N vs NL : p < 0.001)。PCR array では対象とした 84 遺伝子のうち、28 遺伝子が C 群と比較して N 群、NP 群、NL 群のいずれかで有意な変化を示した。その中で細胞増殖能に関わり、ノルアドレナリン、プロプラノロールとランジオロールで発現変化した癌関連遺伝子は TGF β 2、HRAS、VEGFA であった。N 群では癌促進遺伝子である HRAS (C 1.00 \pm 0.100 vs N 2.031 \pm 0.395 : p < 0.001) と VEGFA (C 1.012 \pm 0.208 vs N 1.575 \pm 0.345 : p = 0.001) の発現が有意に亢進し、癌抑制遺伝子である TGF β 2 (C 1.00 \pm 0.189 vs N 0.532 \pm 0.118 : p < 0.001) の発現は有意に低かった。一方、N 群と比較し NP 群、NL 群それぞれでは HRAS (N 2.031 \pm 0.395 vs NP 1.334 \pm 0.289 vs NL 1.331 \pm 0.372, N vs NP : p = 0.005, N vs NL : p = 0.005)、VEGFA (N 1.575 \pm 0.345 vs NP 0.988 \pm 0.074 vs NL 1.104 \pm 0.155, N vs NP : p = 0.001, N vs NL : p = 0.007)、TGF β 2 (N 0.532 \pm 0.118 vs NP 0.860 \pm 0.107 vs NL 0.908 \pm 0.148, N vs NP : p = 0.004, N vs NL : p = 0.001) に有意差を認め、ノルアドレナリンによる変化が抑制された。さらに、Validation PCR により PCR array の精度が問題ないことを確認した。

本研究では、A549 ヒト肺腺癌細胞はノルアドレナリン投与により細胞増殖能が上昇し、臨床的な暴露時間かつ濃度での β 遮断薬プロプラノロールおよびランジオロールにより TGF β 2、HRAS および VEGFA の発現変化を介して抑制されることが明らかとなった。

第二次審査では、肺腺癌細胞の性質と β 遮断薬との関係、術前後を含む周術期管理の影響、さらなる臨床応用に関して質疑が行われ、いずれも的確な回答が得られ、本研究に関する十分な知識を有していることが示された。

本研究は症例数が多く、生命予後が悪い肺腺癌細胞に対する周術期管理方法に新たなエビデンスを提供するものであり、その予後改善につながる可能性が示された臨床的に有用な意義ある論文と考えられた。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。