

## 3-4.

**27-hydroxycholesterol** による肺がん細胞増殖促進作用

(社会人大学院博士課程2年呼吸器・甲状腺外科学分野、茨城医療センター呼吸器外科)

○高田 一樹

(茨城医療センター共同研究センター)

宮崎 照雄、本多 彰

(大学病院：呼吸器・甲状腺外科学)

松原 泰輔、金井 晴佳、重福 俊祐

中嶋 英治、池田 徳彦

(茨城医療センター呼吸器外科)

小野祥太郎、古川 欣也

(茨城医療センター病理診断科)

森下由紀雄

【目的】 酸化コレステロールである 27-hydroxycholesterol (27HC) が、乳がん細胞のエストロゲン受容体 (ER) の選択的モジュレーター (SERM) として、がん細胞増殖を促進する事が報告されている。27HC は、生体中では肺胞マクロファージで最も産生される事から、肺がん細胞増殖に対しても関与する可能性がある。本研究では、肺がん組織中の 27HC 含有量とがん病態との関連性や肺がん細胞増殖能に対する 27HC の影響を評価した。

【方法】 肺がん摘出術を受けた非小細胞肺がん患者 14 例の肺組織のがん部と非がん部において、LC-MS/MS 装置を用いて組織中 27HC の定量と免疫染色にて 27HC 代謝酵素 (CYP27A1) の発現を評価した。RT-PCR 法により、ER 遺伝子、ER 標的遺伝子 c-Myc の発現量をがん部と非がん部間で比較した。ER $\beta$  を発現している肺がん細胞株 (H23) に対し、27HC とエストラジオール (E2) を添加 48 時間後、細胞増殖数を評価した。

【結果】 肺がん部では非がん部に比べ、有意な 27HC 含有量の増加がみられ、病態進行度 (stage 1-3) に比例していた。がん部周囲に CYP27A1 陽性マクロファージの集積があり、肺がん部では ER $\beta$  遺伝子の発現と c-Myc の有意な発現増加がみられた。H23 細胞の増殖は、27HC と E2 のそれぞれの添加により有意に高まる事が確認された。

【結論】 乳がんと同様に、肺がんにおいても、27HC が SERM 作用を介して肺がん細胞の増殖を亢

進させ、病態悪化に関与していると推測される。

## 3-5.

**Combination treatment of adavosertib and ricolinostat enhanced cell death induction in TP53-mutated head and neck squamous cell carcinoma cells via mitotic catastrophe**

(社会人大学院博士課程2年耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

○三宅恵太郎

(大学：生化学分野)

高野 直治、風間 宏美、森谷 昇太

平本 正樹、阿部 晃久、宮澤 啓介

The head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is mainly treated by surgery or chemoradiation. Because chemoradiotherapy significantly reduces the QOL of patients, gene therapy is being explored as a next-generation treatment because of its tumor specificity. It has been pointed out that more than 50% of HNSCC have p53 mutation, therefore it could be a promising therapeutic target.

We found that WEE1 inhibitor (Adavosertib : Adv) showed strong cytotoxicity on HNSCC cell lines (CAL27, Detroit562, UPCI-SCC154, SAS, HSC-3, OSC-19) bearing p53 mutations when it was combined with a HDAC6 inhibitor (Ricolinostat : RCS).

We confirmed that the enhanced cytotoxicity was p53-dependent with wild-type and p53-knockout A549 cells. Additionally, we found that the combination treatment enhanced mitotic catastrophe by time-lapse imaging with confocal microscopy. Consistent with this, Western blotting analysis showed that Adv activated CDK1, and co-administration of RCS suppressed Chk1, increased  $\gamma$ -H2AX, and further activated CDK1, suggesting forced M-phase entry. We also confirmed that enhanced cell death by co-administration of RCS was dependent on its HDAC6 inhibitory effect with HDAC6 knock-downed (KD) cells. HDAC6 KD enhanced Adv induced cell death,  $\gamma$ -H2AX expression, and CDK1 activation as well as RCS treatment.

In conclusion, co-administration of RCS enhanced Adv induced cell death via mitotic catastrophe p53-