

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	西和田 忠
<p>Morphine inhibits cell viability and growth via suppression of vascular endothelial growth factor in human oral cancer HSC-3 cells</p> <p>(和訳) モルヒネは血管内皮増殖因子VEGFを抑制することによって、口腔癌細胞HSC-3細胞の細胞活性度および細胞増殖を阻害する</p>			

### 論文内容の要旨

癌は世界的に主な死因の一つである。その治療法として近年化学療法や放射線療法が発展してきたが、第一選択は手術である。周術期の鎮痛薬としてオピオイドが最も用いられるが、オピオイドは癌細胞増殖に対して促進的に作用したとする報告とそれとは逆に抑制的に作用したという報告が混在し、その作用は未だ controversial である。口腔癌の手術は血管吻合を伴う遊離皮弁を用いた再建術が必要な症例が多く、術後の創部不動・鎮静のために長期間にわたってオピオイドが用いられる場合が多いが、オピオイドの口腔癌細胞に対する作用は明らかにされていない。

本研究では、口腔癌細胞 HSC-3 を用い、モルヒネの口腔癌細胞に対する影響を調査した。まず、MTT assay と LDH assay を用いてモルヒネが HSC-3 の活性度に与える影響と細胞傷害性を調査した。その結果、モルヒネ 48 時間暴露は 0.1-1000  $\mu$  M で濃度依存性に活性度を低下させ、細胞を傷害した。また、モルヒネ存在下で 10 日間細胞培養したところ濃度依存性にコロニー形成数が減少し、モルヒネによる細胞増殖能の抑制が示された。次にフローサイトメトリーを用いて細胞周期およびアポトーシスの調査を行った。モルヒネ 1000  $\mu$  M 48 時間暴露は明らかに G1 期から S 期への移行を阻害し、アポトーシスを増加させた。さらに癌細胞の増殖に関与する Nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) 陽性細胞をフローサイトメトリーで測定するとともに、Vascular endothelial growth factor (VEGF) を ELISA で測定した。その結果、モルヒネ 48 時間暴露は 100、1000  $\mu$  M で NF- $\kappa$ B 陽性細胞を減少させ、0.1-1000  $\mu$  M で濃度依存性に VEGF を抑制した。これらの結果から、モルヒネは HSC-3 の NF- $\kappa$ B および VEGF を抑制することによって、細胞増殖を阻害することが示唆された。

本研究の結果は、口腔癌患者の術中および術後疼痛管理におけるオピオイドの影響に関する新たな視点を提供する。