

## 学位論文の内容の要旨

専攻	医学	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	16D729	氏名	松井 崇矩
論文題目	Telmisartan Inhibits Cell Proliferation and Tumor Growth of Esophageal Squamous Cell Carcinoma by Inducing S-Phase Arrest In Vitro and In Vivo		

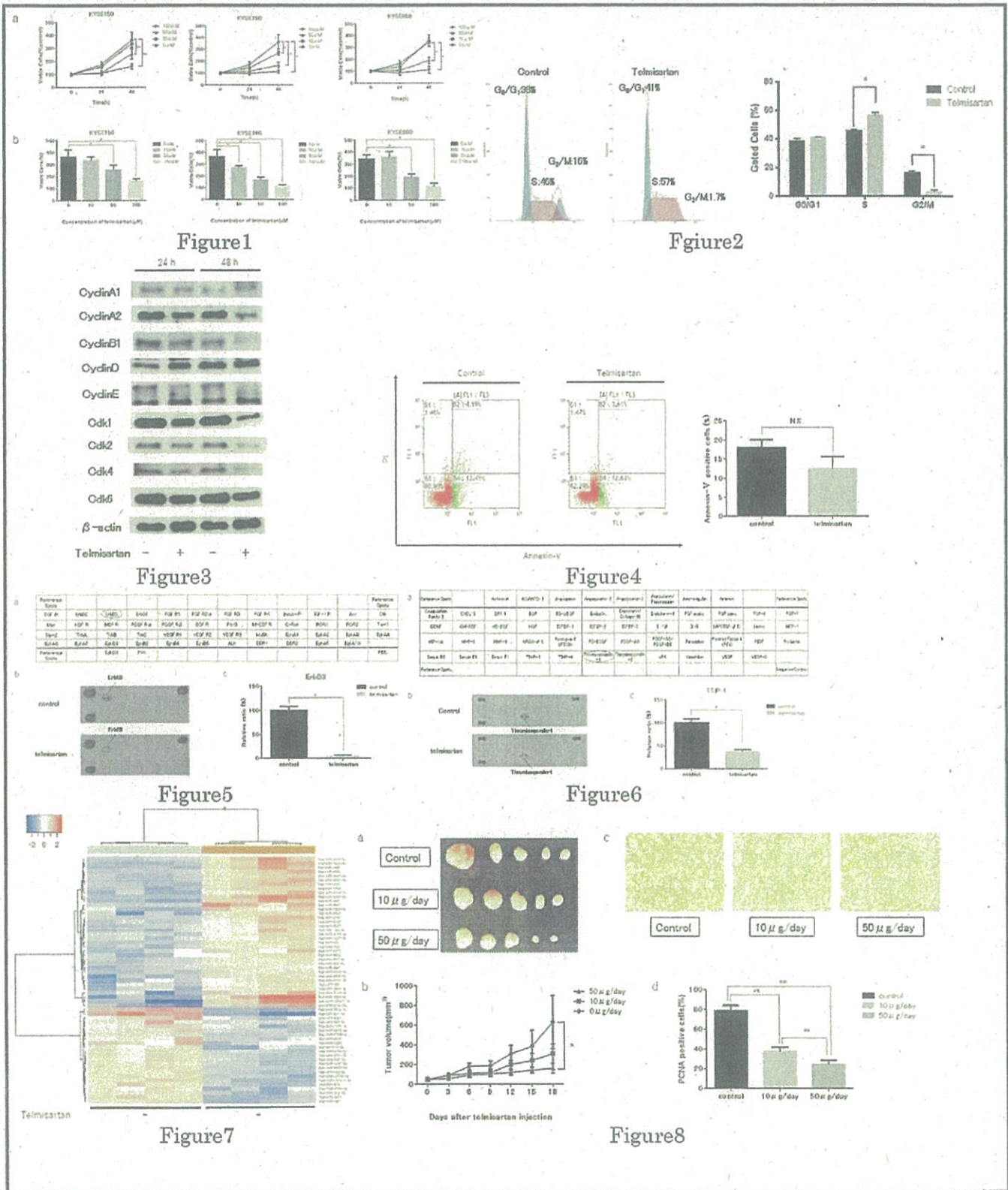
(論文要旨)

【背景】食道癌は世界で7番目に多い悪性腫瘍であり、その死亡率は全ての悪性腫瘍の中で6番目に高い。死亡率が高い原因として、食道癌の多くが切除不能なstageで診断されていることがあげられる。そのため放射線治療や化学療法が重要な疾患であると考えられる。またアンギオテンシンII type 1 受容体ブロッカーであり、降圧剤として広く使われているテルミサルタンは種々の癌で腫瘍抑制効果があることが報告されている。しかし食道癌の70%以上を占める食道扁平上皮癌に対するテルミサルタンの効果を検討した報告はない。そのため我々は食道扁平上皮癌に対するテルミサルタンの効果を *in vitro* と *in vivo* にて評価し、また腫瘍抑制に関するmicroRNA(miRNA)について検討を行った。

【方法】3種類の食道扁平上皮癌細胞株 (KYSE150, KYSE180, KYSE850) を用いて実験を行った。(1)テルミサルタン投与による細胞増殖の評価をMTT assayで検討した。(2)フローサイトメトリーと比色分析法を用いて細胞周期とアポトーシス誘導効果を検討し、さらに種々の細胞周期関連分子動態をWestern blot法で解析した。(3)アレイチップを用いてチロシンリン酸化受容体タンパク質や血管新生分子群を検出した。(4)薬剤投与により誘導されるmiRNAsを2555分子が搭載されたチップを用いて網羅的に解析した。(5)KYSE180細胞をヌードマウスに皮下移植し、テルミサルタンが増殖抑制するか検討した。

【結果】MTT assayにおいて、テルミサルタンはこれら3種類全ての細胞株に対して濃度依存的に腫瘍増殖抑制を示した (Figure1)。また細胞周期を検討したフローサイトメトリーでは投与群においてS期の増加、G2/M期の低下を認め、S期での細胞周期の停止が示唆された (Figure2)。細胞周期関連タンパク質をwestern blottingで調べたところ、Cyclin A2とcyclin-dependent kinase (CDK) 2の低下を認め、S期での細胞周期停止を支持する結果となった (Figure3)。一方アポトーシスの誘導は認めなかった (Figure4)。またテルミサルタン投与にて細胞増殖因子の受容体であるErbB3の活性化が抑制されており (Figure5)、血管新生分子群ではThrombospondin-1の発現が低下していた (Figure6)。miRNAについてのアレイチップを用いた検討ではテルミサルタン投与群と非投与群では異なるクラスターを形成しており、投与群では36分子がup-regulateされており、23分子がdown-regulateされていた (Figure7)。また *in vivo* の実験でもテルミサルタンによる腫瘍増殖抑制効果を認めた (Figure8)。

【結論】テルミサルタンは食道扁平上皮癌に対して細胞周期停止により抗腫瘍効果を持つことが示された。またmiRNAsの変動が抗腫瘍効果に関与している可能性が考えられる。



掲載誌名 International Journal of Molecular Sciences 2019 第20巻, 第13号 3197

(公表予定)  
 掲載年月 令和1年 6月 出版社(等)名 MDPI

Peer Review 有 無

(備考) 論文要旨は、日本語で1,500字以内にまとめてください。