

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	17D716	氏 名	藤田 直樹
論文題目	Antihypertensive drug telmisartan suppresses the proliferation of gastric cancer cells in vitro and in vivo		

(論文要旨)

【背景と目的】胃癌は世界的にみて、罹患率の高い悪性疾患であり、外科的切除が不能な際の治療法は化学療法が主体になるが十分な効果があるとは言えない。近年、降圧薬である telmisartan が種々の悪性腫瘍に対して抗腫瘍効果を持つことが報告されているが、胃癌に対する telmisartan の効果とその機序については未だ報告はなされていない。今回我々は、ヒト胃癌細胞株に対する telmisartan の抗腫瘍効果を検討した。

【方法】1) telmisartan 0~100mM を使用し、3種類の胃癌細胞株 (MKN-1, MKN-45, MKN-74) に対する増殖抑制効果を MTT assay で検討した。2) MKN-74 の細胞周期変化 (G1 期, S 期, G2/M 期) について flow cytometry で解析した。3) 細胞周期関連蛋白の発現を western blot 法を用いて調べた。4) ヒトタンパク質リン酸化関連分子群、血管新生分子群について、アレイ解析を行った。5) 計 13 匹のヌードマウスに MKN-74 (3x10⁶ 個/匹) を皮下に移植し、ランダムに telmisartan 0, 50mg/日の 2 群に振り分け、5 回/週にわたり計 12 日間継続投与し各群の腫瘍体積をモニタリングした。6) 関連する microRNA (miRNA) を同定するため、2555 遺伝子搭載の高感度マイクロアレイチップを用いて網羅的に解析した。

【結果】3種類の胃癌細胞株において、いずれも telmisartan は細胞増殖抑制効果を示した (Figure 1)。悪性細胞の分化度として中程度であった MKN-74 を用いた検討では、telmisartan 添加後 G1 停止が誘導され (Figure 2A, B)、細胞周期関連蛋白では CyclinD1 の発現の低下を認めた (Figure 3)。アポトーシスに関する検討では、telmisartan によりアポトーシスは誘導されなかった (Figure 4A, B, C)、血管新生分子群では TIMP-1, Serpin E1 の発現亢進を認めた (Figure 5A, B, C)。アレイ解析では EGFR のリン酸化が抑制された (Figure 6A, B, C)。また In vivo において、telmisartan 投与により腫瘍組織の増殖は、有意に抑制されていた (Figure 7A, B)。加えて telmisartan 添加によって miRNA は異なるクラスターを形成していた (Figure 8)。

【結語】 telmisartan は種々の悪性腫瘍に対してと同様、胃癌においても抗腫瘍効果を持つ薬剤であると考えられ、機序としては細胞周期関連蛋白の抑制による G1 停止の誘導、EGFR リン酸化の抑制等によるものであると考える。本研究は、胃癌の新たな治療法の一助になる可能性を示唆する。

Figure 1.

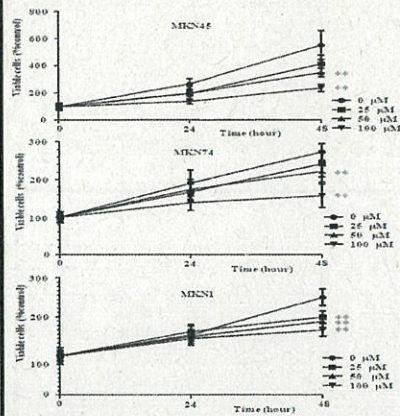


Figure 2.

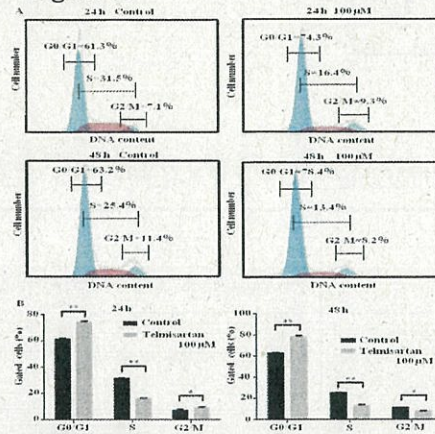


Figure 3.

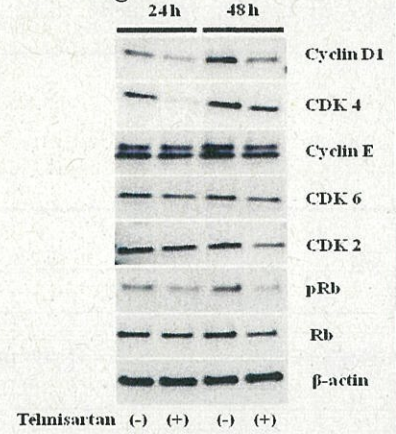


Figure 4.

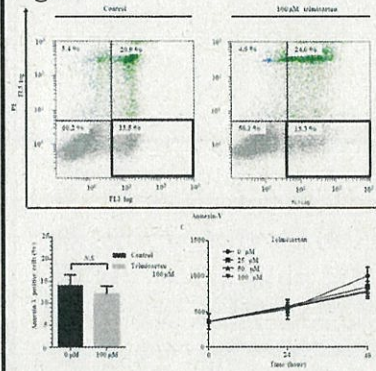


Figure 5.

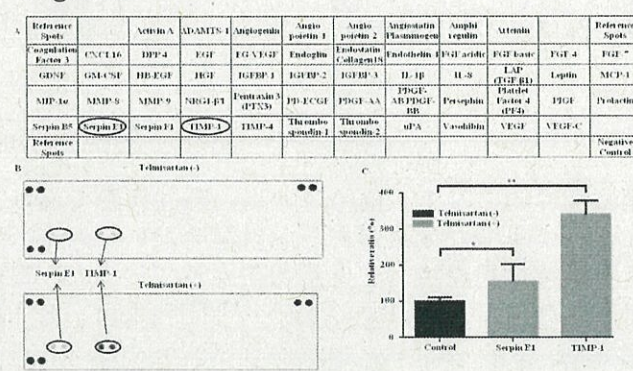


Figure 6.

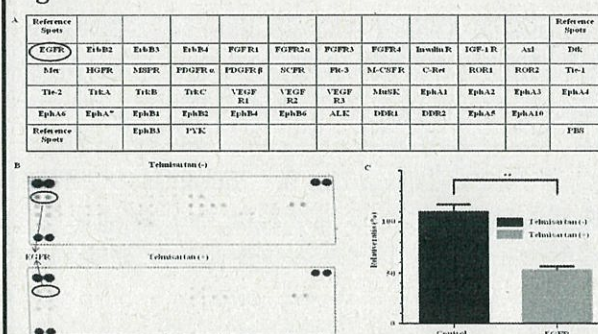


Figure 7.

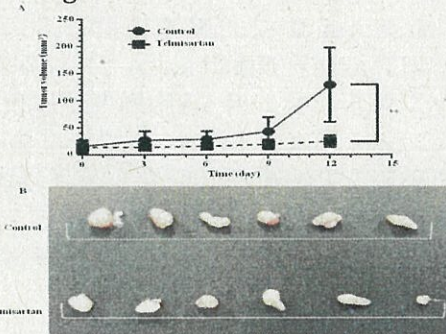
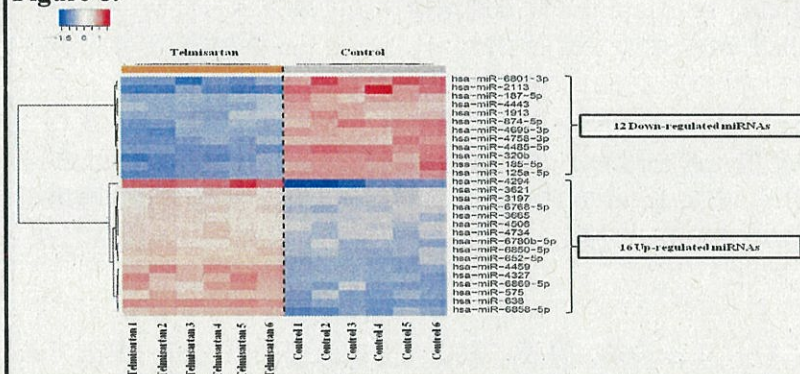


Figure 8.



掲載誌名	Oncology Reports	第 44 卷, 第 1 号
(公表予定) 掲載年月	2020 年 5 月	出版社(等)名 Spandidos Publications
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。