

学位論文の内容の要旨

専攻	分子情報制御医学	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	病態制御医学
学籍番号	14D747	氏名	山名 佳美
論文題目	MicroRNA profiles following telmisartan treatment in pancreatic ductal adenocarcinoma cells		
<p>(論文要旨)</p> <p>【背景と目的】膵癌は症状に乏しく早期診断が困難であり、唯一の根治的治療である外科的切除の適応とならないことが多く、その他の効果的な治療法も少ない。telmisartan は降圧薬として広く臨床使用されている angiotensin II type1 受容体拮抗薬 (ARB) であり、近年乳癌、子宮体癌、前立腺癌などの癌腫に対する抗腫瘍効果が報告されているが、膵癌に対する効果についてはあまり研究がされていない。今回我々は、膵管癌細胞株における telmisartan の抗腫瘍効果やその制御機構について検討した。</p> <p>【方法】1) 4種類の ARB (telmisartan, irbesartan, losartan, valsartan) 0~100 μM を使用し、2種類の膵管癌細胞株 (PK-1, PANK-1) に対する増殖抑制効果を Cell counting Kit 8 で検討した。2) 細胞増殖抑制効果を示した telmisartan 投与による細胞浸潤能および遊走能の変化を調べるために、PK-1 に対する Cytoselect 96 well cell invasion/migration assay を行った。3) PK-1 と PANK-1 の細胞周期変化 (G0/G1 期, S 期, G2/M 期) について flow cytometry で解析した。4) 細胞周期関連蛋白の発現を western blot 法を用いて調べた。5) レセプター型チロシンキナーゼ群、血管新生分子群について、アレイ解析を行った。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。</p> <p>【結果】4種類の ARB のうち、telmisartan は濃度依存性に PK-1 と PANK-1 の両株の細胞増殖抑制効果を示した (Figure1)。telmisartan 投与により細胞浸潤能および遊走能は優位な変化を示した (Figure2a, b)。flow cytometry では PK-1 と PANK-1 において telmisartan 投与により G0/G1 停止に導き (Figure3a, b)、細胞周期蛋白では cyclinD1, Cdk4, Cdk6 の発現低下を認めた (Figure4)。また、アレイ解析ではレセプター型チロシンキナーゼ群では EGFR の発現が低下していたが (Figure5a, b)、血管新生分子群では蛋白発現に変化は見られなかった (Figure6)。さらに、telmisartan 投与によって miRNA は異なるクラスターを形成していた (Figure7)。</p> <p>【結語】telmisartan は種々の悪性腫瘍に対してと同様、膵管癌においても抗腫瘍効果を持つ薬剤であると考えられた。その機序としては、細胞周期関連蛋白の抑制による G0/G1 停止の誘導による細胞増殖抑制作用であると考えられる。本研究は、膵癌の予後改善の一助になる可能性を示唆する。</p>			

Figure 1.

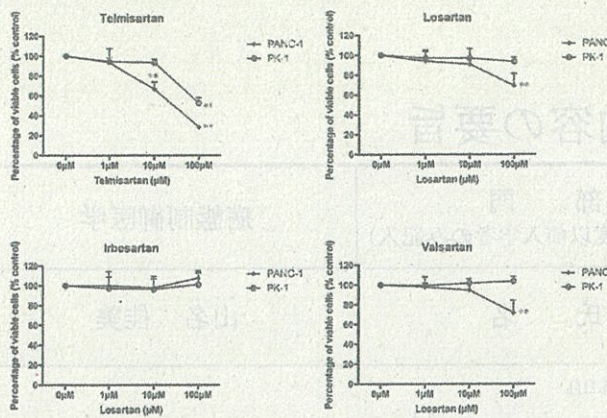


Figure 2.

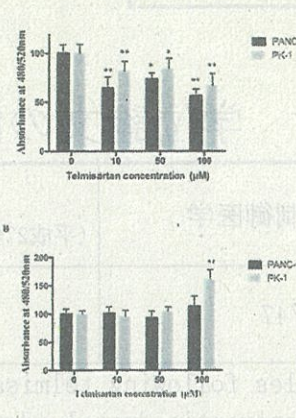


Figure 3.

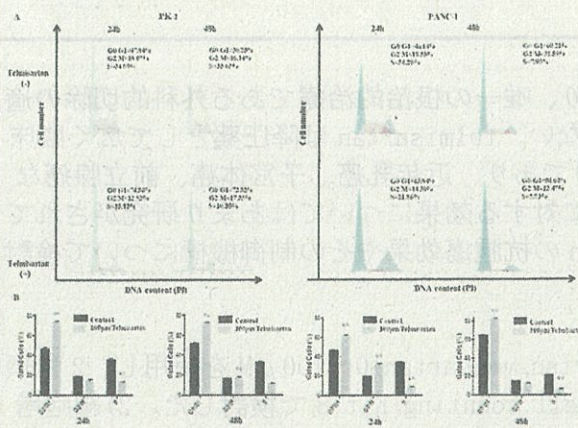


Figure 4.

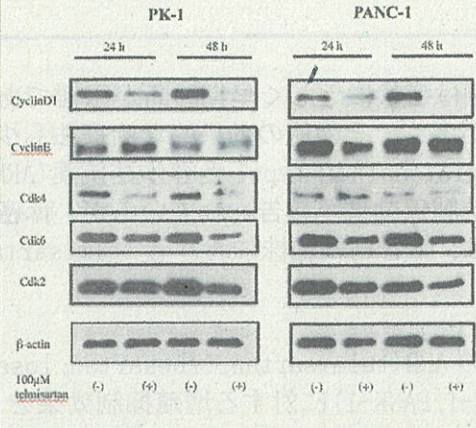


Figure 5.

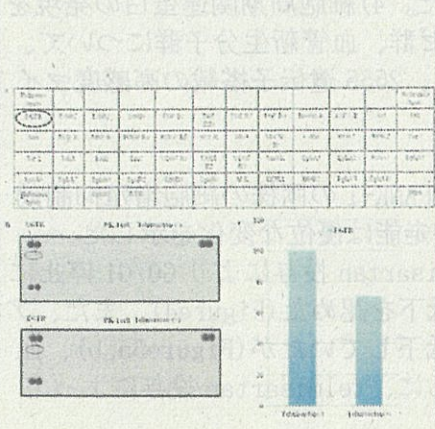


Figure 6.

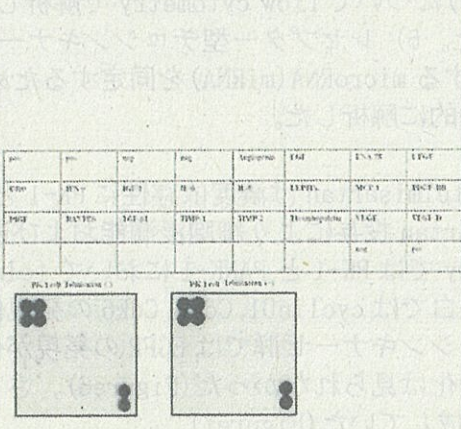
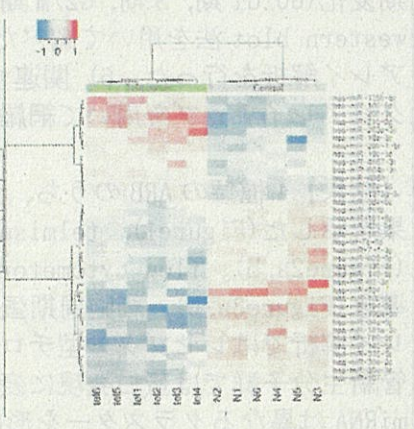


Figure 7.



掲載誌名	Journal of Cancer Research and Therapeutics		
(公表予定) 掲載年月	2020年 12月	出版社(等)名	Medknow 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。