

甲 第 号

才川宗一郎 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	庄 雅之
論文審査担当者	委員	教授	國安弘基
	委員(指導教員)	教授	吉治仁志

主論文

Angiotensin receptor blockade attenuates cholangiocarcinoma cell growth by inhibiting the oncogenic activity of Yes-associated protein.

アンギオテンシン受容体を遮断することにより Yes 関連蛋白質の発癌活性が阻害されて胆管癌細胞増殖が抑制される

Saikawa Soichiro, Kaji Kosuke, Nishimura Norihisa, Seki Kenichiro, Sato Shinya,
Nakanishi Keisuke, Kitagawa Koh, Kawaratani Hideto, Kitade Mitsuteru, Moriya
Kei, Namisaki Tadashi, Mitoro Akira, Yoshiji Hitoshi

Cancer Letters 2018 Oct 10;434:120-129

論文審査の要旨

胆管癌は生命予後不良の悪性腫瘍であり、切除不能症例に対する化学療法はいまだ限局的な効果しか期待できない。そのため胆管癌に対する新規治療戦略の開発は喫緊の課題となっている。アンギオテンシン受容体拮抗薬（ARB）は、その潜在的な抗癌作用が注目を集めているが、胆管癌に対する効果についてはほとんど知られていない。近年、転写活性化補助因子である Yes 関連蛋白質（YAP）が、胆管癌を含むいくつかの癌における重要な癌遺伝子であることが明らかになっている。また YAP がアンギオテンシン II（AT-II）によって制御されることが最近報告されている。著者らは、YAP の発癌制御を標的として、2 つのヒト胆管癌細胞株（KKU-M213 および HuCCT-1）に対する ARB（ロサルタン）の効果を検討した。in vitro の検討では、ロサルタンは用量依存的に AT-II 誘導性の胆管癌細胞増殖を抑制し、アポトーシスを誘導した。AT-II は YAP を脱リン酸化させることで核内移行を促し、標的遺伝子である CTGF、CYR61、ANKRD1、および MFAP5 の発現を誘導したが、ロサルタンはこのカスケードを抑制し、YAP をリン酸化させることで、標的遺伝子を下方制御した。一方で、ロサルタンは胆管癌細胞の上皮間葉転換、分化、または幹細胞性には影響を及ぼさなかった。Xenograft モデルを用いた動物実験では、臨床用量に匹敵するロサルタンの経口投与により、BALB/c ノードマウスにおける皮下腫瘍量の増大が抑制され、腫瘍内のアポトーシスの誘導が認められた。また皮下腫瘍内でもロサルタン投与により YAP の脱リン酸化抑制とともに標的遺伝子の下方制御が確認された。また更なる解析により皮下腫瘍内でロサルタンが血管新生を抑制していた。さらに in vitro でも検討を行った結果、血管内皮細胞の細胞増殖には AT-II やロサルタンは影響を及ぼさなかったが、血管内皮細胞の管腔形成に影響を及ぼし、ロサルタンは AT-II により誘導される管腔形成を抑制していることが示された。以上より、ARB は in vitro、in vivo でともに胆管癌の増殖進展を抑制したことが示された。今回の検討により、ARB が胆管癌治療に対する新規戦略としての有用性が示された。

公聴会では、AT-II と Hippo/YAP 経路抑制の直接的な機序、細胞接着との関連、腫瘍分化度との関連、化学療法等との併用による将来の臨床応用などについての質問が為されたが、的確な考察のもとに適切に回答された。

以上より、本研究は博士（医学）の学位に値すると評価できる。

参 考 论 文

1. Efficacy of L-carnitine on ribavirin-induced hemolytic anemia in patients with hepatitis C virus infection.

Sato S, Moriya K, Furukawa M, Saikawa S, Namisaki T, Kitade M, Kawaratani H, Kaji K, Takaya H, Shimozato N, Sawada Y, Seki K, Kitagawa K, Akahane T, Mitoro A, Okura Y, Yamao J, Yoshiji H.

Clin. Mol. Hepatol. 2019 Mar;25(1):65-73

2. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor canagliflozin attenuates liver cancer cell growth and angiogenic activity by inhibiting glucose uptake.

Kaji K, Nishimura N, Seki K, Sato S, Saikawa S, Nakanishi K, Furukawa M, Kawaratani H, Kitade M, Moriya K, Namisaki T, Yoshiji H.

Int. J. Cancer. 2018 Apr 15;142(8):1712-1722

3. Rifaximin ameliorates hepatic encephalopathy and endotoxemia without affecting the gut microbiome diversity.

Kaji K, Takaya H, Saikawa S, Furukawa M, Sato S, Kawaratani H, Kitade M, Moriya K, Namisaki T, Akahane T, Mitoro A, Yoshiji H.

World. J. Gastroenterol. 2017 Dec 21;23(47):8355-8366

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに消化器病態・内分泌機能制御医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和元年9月10日

学位審査委員長

消化器機能制御医学

教授 庄 雅之

学位審査委員

分子腫瘍病理学

教授 國安弘基

学位審査委員(指導教員)

消化器病態・内分泌機能制御医学

教授 吉治仁志