

## 論文内容の要旨

報告番号	空欄	氏名	才川 宗一郎
<p>Angiotensin receptor blockade attenuates cholangiocarcinoma cell growth by inhibiting the oncogenic activity of Yes-associated protein.</p> <p>(和 訳)                  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</p>			

### 論文内容の要旨

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治療の新規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、胆管癌に対するそれらの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。そこで我々は、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(Ser127)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(Ser127)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(Ser127)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。これに関しては in vitro でも検討を行ったが、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ており、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。以上の結果より、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 が胆管癌治療のための潜在的な新規戦略として役立つことが示された。