

論文内容の要旨

報告番号		氏名	北川 洸
Atorvastatin augments gemcitabine-mediated anti-cancer effects by inhibiting Yes-associated protein in human cholangiocarcinoma cells (和訳) スタチンはYAP制御を介してゲムシタビンの肝内胆管癌抑制効果を増強させる			

論文内容の要旨

【目的】切除不能肝内胆管癌に対しゲムシタビンを主軸とした化学療法の有用性が報告されているが、その予後は未だに不良である。一方で肝内胆管癌増殖において YAP 経路の関与が注目されており、HMG-CoA 還元酵素阻害剤であるスタチンが YAP の核内移行を抑制することが報告されている。今回我々はスタチン併用によるゲムシタビンの抗腫瘍効果の増強を検討し、YAP 経路に着目して解析を行った。【方法】in vitro 実験系では、ゲムシタビン・スタチンによる胆管癌細胞増殖に対する影響を WST assay を用いて検討した。また両薬剤投与による YAP 経路制御・アポトーシス誘導を real-time PCR・ELISA を用いて検討した。動物実験では 2 種類のヒト胆管癌細胞 (HuCCT1、KKU-M213) を用いた Xenograft モデルを作成し、無治療群、スタチン群、ゲムシタビン群、併用群の 4 群に分け、腫瘍体積、細胞増殖、アポトーシスを評価した。また YAP/P-YAP 免疫染色を行い細胞内の YAP 局在を評価し、YAP 標的遺伝子の発現を real-time PCR で検討した。【成績】in vitro 実験系では、スタチン群およびゲムシタビン群で腫瘍増殖は有意に抑制されていた。YAP 標的遺伝子の発現も抑制され、アポトーシスの誘導を認めた。またそれらの効果は単独投与群と比較して併用群で有意に増強されていた。Xenograft 実験では、無治療群と比べスタチン群およびゲムシタビン群で有意に腫瘍増大が抑制され、両薬剤の併用群でさらなる抑制効果の増強を認めた。得られた腫瘍切片の Ki67 免疫染色でも同様の増殖抑制効果を認め、TUNEL 染色ではスタチン群およびゲムシタビン群で腫瘍内のアポトーシス誘導を認めた。YAP の局在に関する免疫染色では、無治療群において YAP の核内移行が確認できたが、スタチン群およびゲムシタビン群では核内への移行が抑制されており、real-time PCR で YAP 標的遺伝子の発現の抑制を認めた。またこれらの効果も単独投与群と比較して両薬剤の併用群において有意に増強されていた。【結論】既存のゲムシタビンによる化学療法にスタチンを併用する事で、効率的な腫瘍増大抑制効果が得られる可能性が示唆された。またその機序として YAP 経路制御が考えられ、今後の治療ターゲットになり得る。