

Protein-bound polysaccharide K suppresses tumor fibrosis in gastric cancer by inhibiting the TGF- β signaling pathway

メタデータ	言語: eng
	出版者:
	公開日: 2017-10-05
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者:
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/45950

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲 第32号 氏名 新保 敏史

論文審査担当者 主査 大井 章史 印

副査 大島 正伸 印

源 利成 印

学位請求論文

題 名 **Protein-bound polysaccharide K suppresses tumor fibrosis in gastric cancer by inhibiting the TGF- β signaling pathway**

掲載雑誌名 **ONCOLOGY REPORTS** 第33巻 553頁～558頁 2015年掲載

腹膜播種はスキルス胃癌における最も頻度の高い転移形式であり、著明な線維化が、腸閉塞、閉塞性黄疸、水腎症を誘発するため、線維化の制御が喫緊の課題である。この腹膜線維化には癌細胞から放出される TGF- β と腹膜中皮細胞 (human peritoneal mesothelial cell : HPMC) の増殖が重要である。一方、protein-bound polysaccharide K (PSK) は化学療法と併用することで、胃癌や大腸癌患者の生存期間を延長することが証明されており、腫瘍免疫能を高める biological response modifier として注目されているが、そのメカニズムの1つとして TGF- β / Smad シグナル伝達系に抑制的に作用することが知られている。本研究では、HPMC と胃癌細胞株 OCUM-2MD3 を使った線維化腫瘍モデルマウスを用いて、PSK による腫瘍の線維化抑制効果を検討した。

最初に、in vitro において、HPMC は TGF- β (10 ng/ml) 存在下では、敷石状から紡錘形へ形態変化を示したが、PSK (500 μ g/ml) 投与によって、この TGF- β による形態変化は抑制された。又、免疫蛍光法では、TGF- β 存在下では E-cadherin の発現低下及び筋線維芽細胞マーカーである α -SMA の発現亢進を認めたが、PSK 投与によってこれらの変化が抑制された。

次に、胃癌細胞株 OCUM-2MD3 と HPMC とをヌードマウス皮下に共移植させると線維化に富んだ腫瘍の作成に成功した。この線維化腫瘍モデルマウスに、臨床投与量の1.5倍に相当する1%PSK含有試料を投与した群 (PSK 群) と通常飼料を投与した群 (コントロール群) の2群に分けて抗線維化効果を比較検討した。コントロール群の腫瘍結節では多量の α -SMA 陽性細胞と Azan 染色陽性のコラーゲン線維を認めたが、それに比し、PSK 群の腫瘍結節では α -SMA 陽性細胞の減少を認め、さらに線維化の程度を半定量的に計測し比較検討した結果、有意な線維化減少を認めた ($p < 0.01$)

以上より PSK が OCUM-2MD3 の epithelial-mesenchymal transition を抑制することと、腫瘍線維化を抑制することが証明された。

本研究は PSK が胃癌腹膜播種の腹膜線化の抑制に応用される可能性を示したもので、本学の学位論文にふさわしい労作と評価された。