

# Low-dose paclitaxel inhibits the induction of epidermal-mesenchymal transition in the human cholangiocarcinoma CCKS-1 cell line

著者	廣瀬 淳史
著者別表示	Hirose Atsushi
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4087号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2014-06-30
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/42040">http://hdl.handle.net/2297/42040</a>

doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1494>



## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

報告番号

受付番号 甲第2426号 氏名 廣瀬 淳史

論文審査担当者 主査 大井 章史 印

副査 源 利成 印

矢野 聖二 印

学位請求論文

題名 Low-dose paclitaxel inhibits the induction of epidermal-mesenchymal transition in the human cholangiocarcinoma CCKS-1 cell line

掲載雑誌名 ONCOLOGY LETTERS 第6巻第4号 915頁～920頁  
平成25年10月掲載

近年、癌の浸潤・転移機構において、上皮系細胞である癌細胞自身が運動性の高い間葉系細胞の憩室を獲得する上皮間葉転換 (EMT) が重要視されている。この EMT を引き起こす因子の一つとして、transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )がある。TGF- $\beta$ は、癌発生の初期においては多くの上皮細胞の増殖を抑制し、癌抑制因子として働くが、癌が進行した場合は EMT を誘導するとされている。Paclitaxel (PTX) は、細胞分裂時にチューブリンの重合を促進して微小管を安定させ、細胞周期を G2-M 期で停止させる抗腫瘍剤であるが、いくつかの癌細胞株における研究で低用量 PTX が EMT を抑制するという報告がある。今回我々は、ヒト胆管癌細胞株 CCKS-1 を用いて、TGF- $\beta$  で誘導された EMT が低用量 PTX によって抑制されるか検討した。

はじめに低用量 PTX の用量を決定するために、CCKS-1 に対する PTX の細胞毒性濃度を MTT assay 及び dead cell flowcytometry にて検討を行い、5nM 以下を低用量と定義し以下の実験を行った。

Control 群、TGF- $\beta$  1 5ng/ml 投与群、低用量 PTX に同量の TGF- $\beta$  1 を加えた各 3 群を 7 日間かけて各薬剤に暴露し形態を観察したところ、control 群では塊状に接着していた癌細胞が、TGF- $\beta$  1 群では紡錘型で散在性に認められるようになった。しかし、低用量 PTX を投与した群ではふたたび癌細胞同士の接着を認めた。蛍光免疫染色において、コントロール群では上皮系マーカーである E-cadherin の発現が強く、間葉系マーカーである N-cadherin, vimentin の発現はほとんど認めず、 $\beta$ -catenin の核内移行像は認めなかった。TGF- $\beta$  1 を加えた群ではマーカーの発現が逆転して間葉系マーカーの発現が主となり、 $\beta$ -catenin の核内移行も認められ、低用量 PTX の投与にてこれらの現象が抑制された。タンパク量解析では、PTX の濃度依存性に E-cadherin の増強と N-cadherin の減弱を認め、vimentin 及び間葉系マーカーである  $\alpha$ -SMA の減弱も同様に認めた。

以上より、低用量 PTX はヒト胆管癌細胞株 CCKS-1 において EMT を抑制する可能性があると考えられた。

本研究結果は胆管癌の新たな治療戦略を示す点において有意義であると考えられ、学位授与に値するものと評価された。