

The Angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan suppresses

著者	岡崎 充善
著者別表示	Okazaki Mitsuyoshi
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4186号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2015-03-23
URL	http://hdl.handle.net/2297/43551

doi: 10.1016/j.canlet.2014.09.019



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3号 氏名 岡崎 充善

論文審査担当者 主査 大井 章史



副査 原田 憲一



向田 直史



学位請求論文

題 名 The Angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan suppresses proliferation and fibrosis in gastric cancer

掲載雑誌名 Cancer Letters 第355巻46頁～53頁 2014年掲載12月掲載

スキルス胃癌の腹膜播種は著明な線維化を伴いながら進展するが、その線維化抑制に着目した検討は少ない。癌組織は癌細胞と間質細胞により構成され、間質細胞に含まれる癌関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblasts: CAF) から産生される TGF β 1 による上皮間葉系転換 (epithelial-mesenchymal transition: EMT) が線維化と関連性がある。我々は腹膜播種において、ヒト腹膜中皮細胞 (human peritoneal mesothelial cell: HPMC) が、CAFの一部となることを報告してきた。一方、昇圧物質 Angiotensin II は悪性腫瘍において増殖因子としての働くことが明らかとなり、さらに、降圧薬である Angiotensin II type 1 (AT1) blocker (ARB) が種々の線維化を抑制する薬剤として注目されている。

本研究では、胃癌細胞株 MKN45 と HPMC を用いて、ARB の一種である candesartan を用い増殖・線維化抑制効果について検討した。最初に、マウスに MKN45 および HPMC を共移植した群 (HPMC 共移植群) では、MKN45 単独群と比較し、線維化を多く有する増殖性の腫瘍 (線維化モデル) を形成するのが観察された。この HPMC 共移植群での腫瘍増殖および EMT/線維化の所見は、candesartan 10mg/kg/day 投与することで有意に抑制された。また、MTT assay では、Angiotensin II による MKN45 の増殖効果は candesartan によって有意にその増殖が抑制された。次に MKN45 と HPMC の相互作用における Angiotensin II/candesartan の影響を vitro で検討した。ELISA および western blotting では Angiotensin II による MKN45 の TGF β 1 発現増強効果が candesartan により抑制された。Angiotensin II を添加し反応させた MKN45 の上澄み液により HPMC は紡錘形変化を認めたが、candesartan により HPMC の形態変化は抑制された。EMT marker を評価すると、Angiotensin II により EMT は促進し、candesartan により EMT が抑制された。以上の結果より、Angiotensin II が増殖のみならず線維化にも影響を及ぼし candesartan の投与で増殖・線維化抑制効果があると推察された。

本研究は、candesartan が腹膜播種における増殖・線維化抑制効果があることを、培養細胞をもちいた実験から明かにしたもので、臨床応用の期待できるすぐれた研究であり、本学の学位授与に値するものと評価された。