

# Importance of human peritoneal mesothelial cells in the progression and fibrosis of gastric cancer and its control - inhibition of growth and fibrosis by tranilast

著者	齋藤 裕人
著者別表示	Saito Hiroto
雑誌名	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4599号
学位名	博士(医学)
学位授与年月日	2017-09-26
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/00049653">http://hdl.handle.net/2297/00049653</a>

doi: 10.1007/s10120-017-0726-5



## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 甲第 2595 号 氏名 齋藤 裕人  
論文審査担当者 主査 大井 章史  
副査 大島 正伸  
源 利成

### 学位請求論文

題 名 Importance of human peritoneal mesothelial cells in the progression and fibrosis of gastric cancer and its control-inhibition of growth and fibrosis by tranilast  
掲載雑誌名 Gastric Cancer, online published, 2017 年 5 月 24 日掲載

スキルス胃癌は著明な線維化を伴い進展し、高頻度に腹膜播種を発症させ臓器線維化による閉塞症状をきたす難治性の疾患である。これまで、我々は腹膜播種形成においてヒト腹膜中皮細胞 (human peritoneal mesothelial cell: HPMC) が筋線維芽細胞様の形態変化を示し、癌関連線維芽細胞 (cancer associated fibroblast: CAF) の一部となり線維化を伴う増殖能の高い腫瘍となることを報告してきた。近年、抗線維化作用を有する薬剤として、抗アレルギー薬として知られている tranilast が注目されている。そこで本研究では、胃癌細胞株 MKN-45 と HPMCs を用いて、tranilast の増殖・線維化抑制効果について検討した。

HPMC に TGF- $\beta$ 1 を添加すると epithelial mesenchymal transition (EMT) を示す特徴 (紡錘形細胞への変化、E-cadherin の発現減弱、及び  $\alpha$ -smooth muscle actin の発現亢進) をしめしたが、tranilast は濃度依存性に、これらの変化を抑制した。その機序として、tranilast は Smad2 のリン酸化を阻害することで EMT 様変化を抑制することが western blot 法にて示唆された。次に、マウスに低分化型胃癌由来の MKN-45 と HPMC を共移植したモデルをもちいて、tranilast の増殖・線維化抑制効果について検討した。使用する tranilast の濃度を設定するために MTT assay で検討したところ、tranilast 100  $\mu$ M 未満では MKN-45 に対する増殖抑制効果は見られなかった。そこで、HPMCs 共移植群において、組織内 tranilast 濃度 50  $\mu$ M になるように tranilast 200mg/day を経口投与したところ、腫瘍増殖および EMT の所見が tranilast 投与群で有意に抑制された。続いて、MKN-45 単独移植群に tranilast 200mg/day を経口投与したところ、tranilast 投与群と非投与群で腫瘍増殖に差を認めなかった。以上の結果より tranilast は、ほぼ臨床で使用される濃度で癌細胞と CAF との相互作用を阻害し、腫瘍の増殖と線維化を抑制することが推察された。

本研究は、ヒト胃癌細胞移植マウス線維化モデルを作成し、tranilast による線維化抑制効果を基礎的実験から解明したもので、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。