

甲 第 号

北川 洸 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	庄 雅之
論文審査担当者	委員	教授	吉川 正英
	委員(指導教員)	教授	吉治 仁志

主論文

Atorvastatin augments gemcitabine-mediated anti-cancer effects by inhibiting Yes-associated protein in human cholangiocarcinoma cells

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

Koh Kitagawa, Kei Moriya, Kosuke Kaji, Soichiro Saikawa, Shinya Sato, Norihisa

Nishimura, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane, Akira Mitoro, Hitoshi Yoshiji

International Journal of Molecular Sciences. 2020 Oct; 21(20): 7588.

論文審査の要旨

切除不能肝内胆管癌に対するゲムシタビンを主とした化学療法の有用性が報告されているが、予後は未だに不良である。本研究で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。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、YAP 標的遺伝子の発現の抑制、アポトーシスの誘導を認めた。またそれらの効果は併用群で有意に増強されていた。Xenograft 実験では単独群と比較し、併用群で腫瘍抑制効果の増強を認めた。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。腫瘍切片の解析では腫瘍内のアポトーシス誘導を認めた。また、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 YAP の核内移行が抑制されており、さらに 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。以上から、YAP 経路が今後の新たな治療ターゲットになり得ると結論された。

公聴会では、スタチン、ゲムシタビンの2剤の抗腫瘍効果におけるメカニズムの相違、ゲムシタビン以外の化学療法剤とスタチンとの併用効果についての可能性、免疫系や血管新生との関連、各種スタチン製剤の作用の差、スタチンの p53 遺伝子変異への関与と作用機序、膵癌治療への応用の可能性等に関する質問が為されたが、いずれも的確な考察のもとに適切に回答され、学位研究の成果が認められた。

以上より、本研究は博士（医学）の学位に値すると評価できる。

参 考 論 文

1. Angiotensin receptor blockade attenuates cholangiocarcinoma cell growth by inhibiting the oncogenic activity of Yes-associated protein.

Soichiro Saikawa, Kosuke Kaji, Norihisa Nishimura, Kenichiro Seki, Shinya Sato, Keisuke Nakanishi, Koh Kitagawa, Hideto Kawaratani, Mitsuteru Kitade, Kei Moriya, Tadashi Namisaki, Akira Mitoro, Hitoshi Yoshiji.

Cancer Lett. 2018 Oct; 434: 120-129.

2. Tornado effect: accidental removal of a biliary metallic stent on winding around a stent retriever.

Koh Kitagawa, Akio Katanuma, Kei Yane, Toshifumi Kin, Hiroyuki Maguchi.

Gastrointest Endosc. 2016 Jun; 83(6): 1289-90.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに消化器病態・代謝機能制御医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和3年3月9日

学位審査委員長

消化器機能制御医学

教授 庄 雅之

学位審査委員

生体防御・修復医学

教授 吉川 正英

学位審査委員(指導教員)

消化器病態・代謝機能制御医学

教授 吉治 仁志