

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	カンデサルタンシレキセチルによる胆管がん進行抑制作用の機序解明				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	志津 怜太
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	吉成 浩一
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	保坂 卓臣
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	志津 怜太

講演題目

カンデサルタンシレキセチルは、胆管がん細胞の間葉上皮転換（MET）を亢進させる

研究の目的、成果及び今後の展望

昨今のがん研究の目紛しい進歩により、今後のがん死亡者数は顕著に減少していくことが推測されているが、肝胆道系がんは唯一、今後も死亡者数が増加し続けることが推測されており（JAMA Netw Open, 2021）、これらの治療戦略の提案は今後の医療課題の一つである。胆管がんは難治性のがんとされ、5年生存率は20%以下と低い。根治には外科的手法以外の方法はなく、胆管がんの新規治療法が世界的に求められている。最近当研究室では、胆管がん進行の重要なステップである上皮間葉転換（EMT）の評価系を用いてFDA承認1661医薬品を対象としたスクリーニングを行い、降圧薬であるカンデサルタンシレキセチルが胆管がんのEMT抑制作用を有することを見出した。本研究では、ドラッグリポジショニングに基づく胆管がんの新規治療薬創出を最終目標として、カンデサルタンシレキセチルに注目し、そのEMT抑制作用の分子機序解析を行った。

ヒト胆管がん由来細胞株（HuCCT-1、KKU-055、TFK-1及びRBE）にEMT誘導因子であるTGF- β 1（10 ng/mL）を処置し、上皮系細胞マーカー（*CDH1*）並びに間葉系細胞マーカー（*CDH2*、*SNAI2*、*ZEB1*及び*VIM*）のmRNA発現レベルを調べた。その結果、RBE細胞では、TGF- β 1処置により上皮系マーカー遺伝子が減少し、間葉系マーカー遺伝子が増加したのに対して、HuCCT-1、KKU-055及びTFK-1細胞ではTGF- β 処置に関わらず間葉系細胞マーカーが高値であった。これより、RBE細胞は上皮系、その他の細胞は間葉系の性質を有することが示された。これらの細胞について、TGF- β 1に加えて、TGF- β 受容体阻害薬であるRepSoxおよびカンデサルタンシレキセチルを共処置し、同様に遺伝子発現レベルを調べた。RBE細胞のTGF- β 1処置による間葉系マーカー遺伝子の増加はRepSoxおよびカンデサルタンシレキセチルのいずれの共処置でも抑制され、EMT抑制作用が確認された。間葉系細胞においては、カンデサルタンシレキセチル処置でのみ、間葉系マーカー遺伝子の発現レベルの低下と上皮系マーカー遺伝子の発現レベルの増加が確認され、カンデサルタンシレキセチル処置は、EMTの抑制に加えて間葉上皮転換（MET）の亢進も誘導すると考えられた。カンデサルタンシレキセチルによるEMT抑制作用の分子機序を明らかにするため、上述のRBE細胞RNAを用いたトランスクリプトーム解析を行った。2倍以上変動した遺伝子セットを用いたエンリッチメント解析の結果、カンデサルタンシレキセチル処置依存的にWnt/ β -cateninシグナルが抑制されていた。Wnt/ β -cateninは、EMT及びMETの進行に関与することが報告されており、またアンギオテンシンIIはWnt/ β -cateninシグナルを活性化することも報告されている。以上のことから、カンデサルタンシレキセチルはWnt/ β -cateninの活性化調節を介して、胆管がん細胞のEMT及びMETを調節することが示唆された。