

(様式4)

学位論文の内容の要旨

印

YM155 Reverses Statin Resistance in Renal Cancer by Reducing Expression of Survivin

(スタチン耐性腎癌において、YM155によるsurvivinの抑制は、スタチンの抗腫瘍効果を回復させる)

本研究の目的は、スタチン耐性腎癌細胞 (Caki-1-staR) において、survivinの阻害剤であるYM155の有効性、および、YM155での治療がスタチンの抗腫瘍効果を回復させるか否かを検討することである。

スタチンは高脂血症治療として用いられるが、最近、乳癌、肝臓癌、結腸癌および腎臓癌を含む様々な癌細胞に対して抗癌効果を発揮することも報告されている。一方、多くの癌患者が抗癌薬による治療を受けるが、最終的に治療薬に抵抗性となるため、治療抵抗性に対する新たな治療標的を同定し、薬剤耐性に関する分子機構をより詳細に解明する必要がある。

survivinはアポトーシスを抑制する蛋白質のひとつである。survivinの発現上昇は、結腸直腸癌および非小細胞肺癌等の癌において、高悪性度の癌発生や患者の生存率の低下と相関するとの報告がある。また、survivin高発現は、抗癌薬耐性と関連するとの報告もある。survivinの分子阻害剤であるYM155は、survivinのpromoterに直接結合することによってsurvivinの活性化を抑制する。去勢抵抗性前立腺癌、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌および黒色腫の移植片において、YM155の強力な抗腫瘍活性が示されている。

今回、まず、simvastatinが腎癌細胞Caki-1の増殖を阻害することをin vitroで確認した。続いて、Caki-1をsimvastatinの存在下で長期培養し、simvastatin耐性腎癌細胞(Caki-1-staR)を作成した。そのCaki-1-staRでは、survivin mRNA発現レベルが、親細胞であるCaki-1よりも有意に高かった。従って、スタチン耐性腎癌細胞におけるsurvivinを標的とする治療は、スタチン耐性機序を阻害することにより、スタチンの治療効果を高める可能性があると思定した。引き続き、in vitroでの検討においては、Caki-1-staRにおけるsiRNAによるsurvivinのノックダウンは、simvastatin耐性を有意に逆転させた。また、YM155は用量依存的にsurvivin mRNA発現を有意に阻害し、YM155とsimvastatinとの併用療法では、simvastatin のCaki-1-staRに対する抗腫瘍効果が認められるようになった。

さらに、simvastatin耐性腎癌増殖に対するin vivoにおける効果を評価するために、ヌードマウス腫瘍異種移植モデルを使用した。Caki-1-staR細胞を皮下移植し腫瘍を発生させ、simvastatinまたはYM155またはPBSを腹腔内注射により投与し、腫瘍体積、survivin

mRNA発現、および組織免疫染色について分析した。この結果、**simvastatin**単独では腫瘍増殖は抑制されなかったが、**YM155**と**simvastatin**との併用療法では腫瘍増殖が有意に抑制された。治療後に組織腫瘍細胞からmRNAを抽出したところ、**YM155**は、**Caki-1-staR**腫瘍における**survivin**遺伝子発現を低下させる傾向があった。**YM155**と**simvastatin**を併用した治療は、**Caki-1-staR**腫瘍における**survivin**遺伝子発現を有意に減少させた。組織学的評価では、**YM155**治療群、または、**simvastatin**と**YM155**併用治療群では、対照群および**simvastatin**単独治療群でよりも多くの壊死が認められた。免疫組織学的評価では、概して生存細胞では**survivin**の染色は同様ではあったが、**YM155**治療群、または、**simvastatin**と**YM155**併用治療群では、**survivin**の免疫染色程度が減弱されているものもあった。

結論として、**YM155**がスタチンの抗腫瘍効果を有意に高めることを示した。この結果は腎癌に対する新たな治療に貢献できる可能性があると思われる。