

(様式 6-A) A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

新田 貴士 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 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)

ANTICANCER RESEARCH. in press

Takashi Nitta, Hidekazu Koike, Takeshi Miyao, Yoshiyuki Miyazawa, Haruo Kato, Yosuke Furuya, Yoshitaka Sekine, Kazuhiro Suzuki

論文の要旨及び判定理由

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。しかし、その効果は限定的であり、抗腫瘍効果を増強あるいは、治療抵抗性を回復させる治療戦略が重要と考えられる。その中で、アポトーシス抑制タンパクである、survivin の発現を抑制が抗癌剤の感受性を回復させるという研究が散見される。本研究は、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を目的とした。

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 の染色は一樣ではあったが、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。

本研究は、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を示唆した点で意義深いと考えられ、博士 (医学) の学位に値するものと判定した。

平成 29 年 1 月 23 日

#### 審査委員

主査 群馬大学教授 (医学系研究科)  
産婦人科学分野担任 峯岸 敬 印

副査 群馬大学教授 (医学系研究科)  
臨床薬理学分野担任 山本 康次郎 印

副査 群馬大学教授 (医学系研究科)  
生体構造学分野担任 松崎 利行 印

#### 参考論文

なし