

論 文 要 旨

Anti tumor effect of Angiotensin II type 1 receptor blocker Losartan for
orthotopic rat pancreatic adenocarcinoma

(ラット膵癌におけるアンギオテンシンⅡタイプ1受容体拮抗剤;ロサルタ
ンの抗腫瘍効果)

関西医科大学外科学講座
(指導: 権 雅憲 教授)

金 成泰

【背景】

膵癌は、発見時には切除不能であることが多く、膵癌患者の5年生存率は5%に満たず生存期間中央値はおおよそ6か月と予後がきわめて不良である。1997年より膵癌患者に対してジェムシタビン(GEM)による化学療法が導入されたが、その奏効率はおおよそ12%~27%である。近年、その効果を向上させるためGEMを含めた種々の併用化学療法による臨床試験がなされてきたが、生存期間への寄与は限られている。従って、さらに副作用が少なく膵癌に感受性のある化学療法による新しい治療戦略が求められている。

レニンアンジオテンシン系は神経系や心血管系および腎機能に重要な役割を持つ。そのカスケードには様々なキーコンポーネントがあり、その前駆物質であるアンジオテンシノーゲン、アンジオテンシンI変換酵素(ACE)、アンジオテンシンI、アンジオテンシンIIとその受容体であるAT1とAT2がある。選択的AT1拮抗剤であるロサルタン(Los)は、重篤な副作用がなく降圧剤として広く使用されており、幾つかの研究では、アンジオテンシンII受容体拮抗剤やACE阻害剤に抗腫瘍効果も存在する事が報告されている。

【目的】

本研究の目的は、ラット膵癌モデルにおいてAT1拮抗剤であるLosとGEM併用による抗腫瘍作用における相乗効果を検討する事にある。

【方法】

- ① ラット膵癌モデルは、ラットの膵腺癌細胞株であるDSL-6A/C1細胞を用いて作成した。細胞株を培養・継代し、まずラット臀部皮下に 1×10^7 個注入し癌組織を作成した。次に作成した皮下腫瘍を摘出し 1mm^3 大に細切し、この細切した組織を吸入麻酔下にラットを開腹、膵被膜下へ5切片ずつ自家移植を行った。作成したラットモデルをコントロール群とGEM群、Los群、GEM + Los併用群の4群に分けて実験を行った。生存期間観察用に各群12匹ずつ実験を行い、別に実験標本用にも同プロトコールを用いて作成した。
- ② MTT assayを用いて、細胞株の増殖活性を測定した。専用の培地にGEM単剤、またはLos単剤を溶解し、DSL-6A/C1細胞株の増殖活性を比較した。
- ③ DSL-6A/C1細胞株のAT1受容体の存在はWestern blotを用いて検討した。また、摘出腫瘍組織のAT1受容体の有無はパラフィンブロックを作成後、免疫染色を行い、検討した。
- ④ 血管内皮増殖因子(VEGF)蛋白発現はWestern blotを用いて確認した。

【結果】

- ① ラット膵癌モデルの癌生着率は、約90%であった。生存期間は、GEM群($89.6 \pm 21.8\text{days}$)、またはLos群($76.9 \pm 18.7\text{days}$)でコントロール群($59.6 \pm 13.4\text{days}$; $P < 0.05$)に比較して有意に延長、GEM + Los併用群($102.6 \pm 16.5\text{days}$)では、さらに生存期間が延長した($P < 0.0001$)。
- ② MTT assayでは、GEM単剤またはLos単剤投与でDSL-6A/C1細胞株の増殖が容量依存性に抑制された。
- ③ DSL-6A/C1にAT1受容体の存在することを確認し、摘出腫瘍組織の免疫染色に

においても同受容体の存在を確認した。免疫染色では、腫瘍細胞の細胞膜が染色され、細胞質にも軽度の染色が認められた。

- ④ GEM および Los 投与群では、コントロール群と比較して、膵癌組織での VEGF 発現が有意に抑制された (GEM, Los, GEM + Los ; $P = 0.0272$, $P = 0.0134$, $P = 0.0321$)。

【考察】

GEM と Los の併用は、AT1 を介した VEGF 合成を阻害し細胞増殖を抑制する事によって、ラット膵癌の生存期間を有意に改善した。これらの結果から GEM と AT1 拮抗剤の併用により、進行膵癌患者の治療成績を改善する可能性が示唆された。