

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 元 年 6 月 26 日現在

機関番号：16201

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2018

課題番号：17H06915

研究課題名（和文）肝細胞癌に対する降圧薬テルミサルタンの抗腫瘍効果とそのメカニズムの基礎的検討

研究課題名（英文）Basic examination of anti-tumor effect and mechanism of anti-hypertensive drug telmisartan for hepatocellular carcinoma

研究代表者

豊田 由花（Toyota, Yuka）

香川大学・医学部・協力研究員

研究者番号：00801565

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000 円

研究成果の概要（和文）：HCC培養細胞株のうち3種（HLE, HLF, HepG2）において、telmisartan添加によって、濃度依存性に細胞増殖抑制効果を認め、他の2種（HuH-7, PLC/PRF/5）では抗腫瘍効果は見られなかった。最も細胞増殖抑制効果があったHLF細胞株を用いた検討では、telmisartan添加で細胞周期のG1からS期に誘導するCyclinD1, cdk4およびCyclinEの発現の低下によるG1アレストを認めた。Phospho-p53（Ser392）の発現亢進およびsurvivinの発現低下、CCK-18の分解産物が増加し、アポトーシスの誘導も認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

降圧薬telmisartanはいくつかのHCC細胞株でmiRNAを介したG1アレストおよびアポトーシスの誘導を起こし、抗腫瘍効果を併せ持つ薬剤と考えられる。本研究は、今後高血圧や糖尿病性腎症を有するHCC患者にどの降圧薬を選択するか1つの指針となる。

研究成果の概要（英文）：In 3 types (HLE, HLF, HepG2) of HCC cultured cell lines, telmisartan showed cell growth inhibitory effect, and 2 types (HuH-7, PLC / PRF / 5) were not detected anti-tumor effect. G1 arrest was observed due to the reduction in the expression of cyclinD1, Cdk4 and cyclinE induced from G1 to S phase of the cell cycle by the addition of telmisartan. Increased expression of phospho-p53 (Ser392) and decreased expression of survivin, increased degradation product of CCK-18 were detected, and induction of apoptosis were also observed.

研究分野：肝臓病学

キーワード：肝細胞癌 降圧薬テルミサルタン

1. 研究開始当初の背景

昨今、非ウイルス性の肝細胞癌は、その比率、実人数とも極めて急増している。非ウイルス性の肝細胞癌の背景には、糖尿病、高血圧などの生活習慣病を背景としている場合が多い。よって、このような生活習慣病を有する肝細胞癌患者にとって、ある種の生活習慣病治療薬が抗腫瘍効果を有するならば、二重のメリットがある。

本邦における高血圧有病者数は約 4300 万人と推定されており、今後アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)をはじめとした多くの降圧薬が処方されている患者の中から肝細胞癌の発生が予想されている。近年の研究では一部の降圧薬に悪性腫瘍に対する抗腫瘍効果が報告されている。本研究の目的は、ARB の内、副作用が少ないとされるテルミサルタンが、肝細胞癌に対して抗腫瘍効果持つかどうかの検討とそのメカニズムについて検証する。テルミサルタンの抗腫瘍メカニズムとしてアポトーシス関連分子、血管新生分子、チロシンキナーゼレセプター分子、microRNA の網羅的に解析にすることにより、テルミサルタンの抗腫瘍効果に関連する分子群を拾い上げることで、高血圧を有する肝細胞癌治療への道を拓く。

2. 研究の目的

昨今非ウイルス性肝細胞癌(HCC)が急激に増加し、高血圧や糖尿病などの生活習慣病を背景する場合が多い。よって生活習慣病治療薬が抗腫瘍効果を有するならば、HCC 患者にとっては二重のメリットがある。今回我々は、angiotensin II type1 受容体拮抗薬(ARB)である降圧薬 telmisartan の腫瘍増殖抑制効果とその制御機構について検討した。

3. 研究の方法

(1) 5 種類の HCC 培養細胞株(HLE, HLF, HepG2, HuH-7, PLC/PRF/5)を使用し、telmisartan (0~100 μ M) 添加後の細胞増殖抑制効果を MTT assay で検討した。

(2) フローサイトメトリーを用いて telmisartan 添加後の細胞周期(G1 期, S 期, G2/M 期)を検討し、さらに細胞周期関連分子の発現を Western blotting 法で調べた。

(3) アポトーシスに関する実験として、caspase-cleaved keratin18(CCK-18)を検出し、アポトーシス誘導効果を検討した。

(4) アポトーシス関連分子群、血管新生分子群、レセプター型チロシンキナーゼ群について、アレイチップを用いて検出した。

(5) telmisartan の HCC 細胞増殖抑制に関連する microRNA(miRNA)を同定するため、2555 遺伝子が搭載された高感度チップを用いて網羅的に解析した。

4. 研究成果

HCC 培養細胞株のうち 3 種(HLE, HLF, HepG2)において、telmisartan 添加によって、濃度依存性に細胞増殖抑制効果を認め、他の 2 種(HuH-7, PLC/PRF/5)では抗腫瘍効果は見られなかった。最も細胞増殖抑制効果があった HLF 細胞株を用いた検討では、telmisartan 添加で細胞周期の G1 から S 期に誘導する CyclinD1, cdk4 および CyclinE の発現の低下による G1 アレストを認めた。Phospho-p53(Ser392)の発現亢進および survivin の発現低下、

CCK-18 の分解産物が増加し、アポトーシスの誘導も認めた。HLF 細胞株において telmisartan 添加により、血管新生分子群には影響はなかったが、レセプター型チロシンキナーゼでは ErbB3 の発現が低下していた。また telmisartan 投与群の miRNA は異なるクラスターを形成し、108 分子が有意に増加し、55 分子が減少していた ($p < 0.05$)。降圧薬 telmisartan はいくつかの HCC 細胞株で miRNA を介した G1 アレストおよびアポトーシスの誘導を起こし、抗腫瘍効果を併せ持つ薬剤と考えられる。本研究は、今後高血圧や糖尿病性腎症を有する HCC 患者にどの降圧薬を選択するかの 1 つの指針となる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Telmisartan inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation in vitro by inducing cell cycle arrest.
Oncol Rep. 2017 Nov;38(5):2825-2835. doi: 10.3892/or.2017.5977. Epub 2017 Sep 20.

〔学会発表〕(計 1 件)

肝細胞癌に対する降圧薬 telmisartan の抗腫瘍効果の検討
第 21 回日本肝臓学会大会
2017.10.12-13, 福岡市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年 :
国内外の別 :

〔その他〕
ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者
研究分担者氏名 : 大浦 杏子
ローマ字氏名 : Oura Kyoko
所属研究機関名 : 香川大学
部局名 : 医学部

職名：病院助教

研究者番号（8桁）：80834639

(2)研究協力者

研究協力者氏名：正木 勉

ローマ字氏名：Masaki Tutomu

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。