九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Hedgehog signaling pathway is a potential therapeutic target for gallbladder cancer

松下, 章次郎

https://hdl.handle.net/2324/1456001

出版情報：九州大学, 2014, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

KYUSHU UNIVERSITY

氏　　名：松下　章次郎

論文題名：Hedgehog signaling pathway is a potential therapeutic target for gallbladder cancer
（ヘッジホッグ経路は胆嚢癌に対する治療標的である）

区　　分：甲

論　文　内　容　の　要　旨

胆嚢癌（GBC）は予後不良の癌腫の 1 つであり、効果的な新規治療法開発が強く望まれる。以前我々は、形態形成シグナルの一つであるヘッジホッグ（Hh）シグナルが膵癌、大腸癌、胃癌および乳癌で活性化し、治療標的となり得ることを報告した。本論文では、GBC において、Hh シグナルが新規治療標的となり得るかを検討した。外科的に切除された組織標本（37 例）を用いた免疫組織化学染色による解析では、正常胆嚢組織では Gli1 発現が認められないのに対し、GBC では Gli1 の核内移行が高率に認められた。また GBC での Sonic Hh (Shh)と Smoothened (Smo)の発現は正常胆嚢組織に比べ有意に高かった。細胞株を用いた実験系では、外因性の Shh 添加による Hh シグナル活性化により、足場依存性、足場非依存性増殖能および浸潤能が有意に亢進した。対照的に、Cyclopamine および *Smo* siRNA を用いた Smo 阻害により、足場依存性および足場非依存性増殖能が有意に抑制された。それに加え、Smo 阻害は、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)-2 および MMP-9 発現抑制を介し浸潤能を抑制し、また上皮間葉転換を阻害した。異種移植マウスを用いた実験系では、コントロール群と比較し、*Smo* siRNA を導入した GBC 細胞株を皮下移植したマウス群で腫瘍体積および腫瘍形成能の有意な低下を認めた。我々の結果は、Hh シグナルは GBC において活性化し、増殖、浸潤などの悪性形質発現に関与しており、GBC の新規治療標的となり得ることを示唆している。