

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）



論文審査の結果の要旨

胆嚢癌（以下GBC）は予後不良の癌腫の1つであり、効果的な新規治療法が強く望まれる。

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、治療法的となり得ることは以前の報告により示されている。

本論文では、GBCにおいて、Hhシグナルが新規治療法的となり得るかについて検討している。外科学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において、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SonicHh（Shh）とSmoothened（Smo）の発現も正常胆嚢組織に比べ、有意に高かった。

さらに、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。一方、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。加えて、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発現抑制を介して浸潤能を抑制し、また上皮間葉転換を阻害した。

また、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。

以上の結果より、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うることが示唆された。

以上の成績は、この方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容、及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。