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

Antitumor effects of the antiparasitic agent ivermectin via inhibition of Yes-associated protein 1 expression in gastric cancer

南原, 翔

https://hdl.handle.net/2324/1931813

出版情報：Kyushu University, 2017, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

KYUSHU UNIVERSITY

氏　　名：南原　翔

論　文　名：Antitumor effects of the antiparasitic agent ivermectin via inhibition of Yes-associated protein 1 expression in gastric cancer
（胃癌における抗寄生虫薬イベルメクチンの Yes-associated protein 1 発現抑制を介した抗腫瘍効果）

区　　分：甲

論　文　内　容　の　要　旨

【背景】Yes-associated protein 1（YAP1）は脱リン酸化・核内移行する事で癌遺伝子として機能し、YAP1 蛋白質の核内蓄積は胃癌患者の予後不良と関連する。我々は以前、YAP1 阻害剤として抗寄生虫薬のイベルメクチンを同定した。
【目的】イベルメクチンが YAP1 を阻害する事で、胃癌において抗腫瘍効果を持つかどうかを検討した。
【方法】*in vitro* の増殖アッセイとゼノグラフトマウスモデルを用いて、ヒト胃癌細胞株におけるイベルメクチンの増殖抑制効果を検証した。イベルメクチンに対する感受性が YAP1 発現に依存するかどうか YAP1 ノックダウンアッセイで検討した。ウェスタンブロッティングと RT-qPCR を用い YAP1 とその下流遺伝子である CTGF 発現を測定する事で、イベルメクチンが YAP1 の発現・局在を調節するメカニズムを探索した。3 つの独立した胃癌のデータセットを用いて *YAP1* 発現の臨床学的意義を検証した。
【結果】MKN1 がイベルメクチンに対して最も感受性が高く、一方 MKN7 が最も低かった。MKN1 のゼノグラフトモデルにおいて、イベルメクチンは腫瘍増殖を抑制した。また、YAP1 発現を抑制する事で、MKN1 のイベルメクチンに対する感受性が低下した。イベルメクチンによる核内 YAP1 と CTGF 発現抑制は MKN1 において認められたが、MKN7 において認められなかった。さらに、イベルメクチンは MKN1 において *YAP1* mRNA 発現を抑制する事で、YAP1 の核内蓄積を抑制した。生存解析では、3 つの独立したデータセットにおいて *YAP1* mRNA 低発現群は高発現群に比べて予後良好であった。
【結語】胃癌における可能性を秘めた抗腫瘍薬としてイベルメクチンを明らかにし、YAP1 発現を抑制する事で胃癌進展を抑制するという新しい治療戦略を示した。