

論文内容の要旨

報告番号		氏名	高木 宏哲
The Angiotensin II Receptor Blocker Losartan Sensitizes Human Liver Cancer Cells to Lenvatinib-Mediated Cytostatic and Angiostatic Effects			
(和 訳) アンジオテンシンII受容体拮抗薬であるロサルタンは、レンバチニブによるヒト肝癌細胞への細胞増殖抑制性および血管新生抑制効果の感性を向上させる			

論文内容の要旨

【目的】切除不能の進行肝細胞癌に対して、レンバチニブ(Len)を用いた分子標的治療が行われるが、副作用のために初期薬剤投与量の減量や治療中断となることが多く、減量を補うことを目的とした Len をベースとする代替療法が期待されている。今回、我々はヒト肝癌細胞株による xenograft モデルを用いて Len とアンジオテンシン II 阻害薬(ARB;ロサルタン)の併用効果、その作用機序について検討、解析した。【方法】動物実験としてヌードマウスの皮下に肝細胞癌株(Huh-7)を接種した xenograft モデルを作成。これらを vehicle 群、ARB 群、Len 低用量群(3mg/kg/day)、Len 通常用量群(10mg/kg/day)、Len 低用量+ARB 併用群、Len 通常用量+ARB 併用群の 6 群に分けた。皮下腫瘍サイズを経時測定しつつ、犠死後に腫瘍サイズ、細胞増殖、アポトーシス、腫瘍内血管新生を評価した。【結果】Xenograft 実験では、vehicle 群と比較して Len 投与群では用量依存性に有意に腫瘍増殖が抑制された。また Len 低用量群、通常用量群のいずれにも ARB を併用することで腫瘍増殖抑制効果の増強を認めた。さらに Len 低用量+ARB 併用群では Len 通常用量に匹敵する抗腫瘍効果を確認できた。Ki67、CD34 免疫染色を用いてそれぞれの細胞増殖、腫瘍内血管新生について評価したところ、用量に関わらず Len+ARB 併用群では Len 単独投与群と比較して、腫瘍内血管新生は有意に抑制され、さらに TUNEL 陽性で示される腫瘍細胞のアポトーシスも増強していた。また Len 単独投与群では腫瘍内の VEGF 産生が増加していたが、ARB 併用により産生増加が抑制されていた。【考察】Len に ARB を併用することで抗腫瘍効果を増強でき、また低用量 Len と ARB の併用により通常用量 Len に匹敵する抗腫瘍効果を確認できた。その作用機序として、ARB 併用による VEGF 抑制効果に基づく血管新生阻害を介した肝癌増殖抑止効果が考えられた。