

研究種目	<input checked="" type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input type="checkbox"/> 21世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	Statins及び抗がん剤併用投与における抗腫瘍作用増強効果に関する研究	
研究者所属・氏名	研究代表者：薬学部医療薬学科 助教 椿 正寛 共同研究者：	

1. 研究目的・内容

HMG-CoA還元酵素阻害剤であるstatinsが腫瘍細胞に対してアポトーシス誘導効果及び転移抑制効果を有することを以前の研究で明らかにしている。しかし、現在の臨床における治療を考えた場合、抗がん剤との併用実験による結果を得ることが重要である。また、併用投与におけるメカニズムを解明することも必要である。これらのことからstatins及び抗がん剤併用における抗腫瘍作用増強効果について検討を行った。

2. 研究経過及び成果

当研究室ではこれまでにStatinsが種々のがん細胞に対してアポトーシス誘導作用及び転移抑制効果を有することを報告してきた (Nishida et al., Mevastatin induces apoptosis in HL60 cells dependently in phosphorylated ERK. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 269, 109-114; Fujiwara et al., Fluvastatin induces apoptosis on human tongue carcinoma cell line HSC-3. *Yakugaku Zasshi*, 128, 153-158, 2008; Kidera et al., Reduction of lung metastasis, cell invasion, and adhesion in mouse melanoma by statin-induced blockade of the Rho/Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase pathway. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 29, 127, 2010; Tsubaki et al., Blockade of the Ras/MEK/ERK and Ras/PI3K/Akt pathways by statins reduces the expression of bFGF, HGF, and TGF- β as angiogenic factors in mouse osteosarcoma. *Cytokine*, 54, 100-107, 2011)。しかし実臨床での治療を考えた場合、抗がん剤との併用による効果を明らかにする必要がある。本研究では悪性黒色腫細胞を用いてstatins及び抗がん剤併用による抗腫瘍作用増強効果について検討を行った。

Statins及び抗がん剤による殺細胞作用増強効果についてin vitroでの検討を行った結果、statinsあるいは抗がん剤単独投与時と比較し、両薬剤併用時では細胞死誘導効果が増強し、相乗効果が認められた。また、細胞増殖抑制効果について同様に検討を行ったところ、statins及び抗がん剤併用時において顕著な細胞増殖抑制を示すことが明らかとなった。

次に殺細胞増強効果及び細胞増殖抑制効果のメカニズムについて明らかにするためにwestern blotting法にて解析を行った。その結果、statinsあるいは抗がん剤単独投与時において若干の増加を認めた細胞周期調節因子が両薬剤併用時において顕著な発現増加を確認した。

Statinsは低分子Gタンパクのプレニル化を抑制することを我々は以前の研究により明らかにしている。また、これら低分子Gタンパクは細胞周期を調節していることが知られている。さらに、抗がん剤の作用点は細胞周期を負に制御することが明らかとなっている。

以上のことから、statins及び抗がん剤併用投与における殺細胞作用増強効果及び細胞増殖抑制効果は細胞周期調節因子の発現増加により引き起こされることが明らかとなった。これらのことからstatinsは抗がん剤としての有用性が明らかとなり、また既存の抗がん剤と併用することによりその効果を増強するところが示唆された。

3. 本研究と関連した今後の研究計画

本研究結果より statins 及び抗がん剤併用による殺細胞効果及び細胞増殖抑制効果を明らかにし、また、その作用機序の一因として細胞周期調節因子の発現増加が関与することを明らかにした。しかし、in vivo における効果については明らかとなっていない。

以上のことから、今後は in vivo における statins 及び抗がん剤の併用効果について明らかにし、生体内における作用機序を明らかにすることを目指し、研究を進めていきたい。

4. 成果の発表等

発表機関名	種類 (著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)