

# 主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	吉 峰 俊 輔
<b>主 論 文 題 名</b>  Prognostic significance of Bcl-xL expression and efficacy of Bcl-xL targeting therapy in urothelial carcinoma (尿路上皮癌におけるBcl-xL発現の臨床的意義とBcl-xLを標的とした治療効果の検討)				
<b>(内容の要旨)</b>  Bcl-xLは抗アポトーシス蛋白であり細胞死制御において重要な役割を担っている。しかし、上部尿路上皮癌においてその発現と予後との関連においては明らかではない。また、尿路上皮癌細胞株において、Bcl-xL自体を標的とした細胞障害効果の報告は少なく治療的意義は明確ではない。したがって、今回の研究ではBcl-xLの発現と上部尿路上皮癌患者の予後の検討、ならびにBcl-xLをターゲットとした尿路上皮癌細胞における細胞障害効果を検討した。 予後解析では腎尿管全摘除術を施行された175例を対象とした。Bcl-xLの発現が陽性であったものは164例 (93.7%) であった。腫瘍組織におけるBcl-xLの発現強度と発現範囲によりスコアリングを行いHighスコア群とLowスコア群に分類した。Highスコア群は49例、Lowスコア群は126例であり、カプランマイヤー法による生存分析では、Highスコア群が有意にLowスコア群と比較し5年癌特異的生存率 (High : 53.2%、Low : 77.2%) が低かった ( $p = 0.0011$ )。また、pT2以上、High tumor grade、Lymphovascular invasion (LVI) 陽性が有意に癌特異的生存率に影響を及ぼした。多変量解析の結果、High Bcl-xLスコア ( $p = 0.023$ )、LVI陽性 ( $p < 0.001$ ) が癌特異的生存率において独立した予後不良因子であった。 次いでin vitro研究において、尿路上皮癌細胞株でのBcl-xLをターゲットとした検討を行った。濾胞型H <sup>+</sup> -ATPase阻害剤であるバフィロマイシン (BMA) はBcl-xLの機能阻害をもたらすことが確認されており、相対的にBcl-xLの発現の強いUMUC-3尿路上皮癌細胞での検討を行った。WSTアッセイにてBMAの濃度依存性、時間依存性に殺細胞障害効果を認めた。また、フローサイトメトリーによる解析では、BMA治療群においてアポトーシス細胞の有意な増加が認められた。また、ウエスタンブロット法での解析の結果、BMA治療群においてBcl-xLの発現の抑制を認めた。Bcl-xLの発現を減弱させるために行ったノックアウト実験では、siRNAの導入によってUMUC-3細胞は非導入群と比較し有意に細胞障害効果を認めた。In vivoでの検討では、UMUC-3細胞のヌードマウス皮下腫瘍モデルを用いて検討した。BMA治療群において投与開始後20日目でコントロール群と比較し46%の腫瘍体積縮小効果を認めた。また、TUNEL染色にて皮下腫瘍のアポトーシス誘導が確認された。 Bcl-xLの発現は上部尿路上皮癌患者の予後予測において有用な分子マーカーであり、Bcl-xLをターゲットとした治療は尿路上皮癌において有望な戦略である可能性が示唆された。				