

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	伊 藤 祐 二 郎
主 論 文 題 名				
Down-regulation of NF kappa B activation is an effective therapeutic modality in acquired platinum-resistant bladder cancer (シスプラチン抵抗性を獲得した膀胱癌に対する、NF kappa B活性抑制による治療効果)				
(内 容 の 要 旨)				
転移を有する浸潤性膀胱癌の標準治療は、シスプラチンを含む多剤併用化学療法である。しかし治療効果は一時的であり、再燃後のセカンドラインは未だ不十分である。これまで様々な癌種でNF kappa B (NF-κB) 活性抑制を介したアポトーシス誘導に伴う抗腫瘍効果が検討されてきた。抗がん剤治療後の腫瘍では、NF-κB活性が亢進しており、薬剤耐性の原因となることが知られている。本研究は、シスプラチン抵抗性膀胱癌に対するNF-κB活性抑制を介した治療効果を検討した。 シスプラチン抵抗性の獲得前後のNF-κB活性の変化は、ヒト浸潤性膀胱癌細胞株T24および同細胞からシスプラチン長期曝露により樹立したT24PR(Platinum-Resistant)細胞を比較検討した。Western Blot法により核内のp65タンパクの発現を検討し、EMSA法にてDNA結合活性を測定した。NF-κB活性抑制にはNF-κB阻害剤DHMEQを用い、<i>In vitro</i>ではWST-1法及びTUNEL法にて、<i>In vivo</i>ではマウス皮下腫瘍モデルを作成し、NF-κB活性抑制による抗腫瘍効果を検討した。 <i>In vitro</i>では、膀胱癌細胞T24へのDHMEQ投与は濃度依存性に殺細胞効果、アポトーシス誘導を認めたが、シスプラチン抵抗性細胞株であるT24PR細胞でより強い抗腫瘍効果が確認された。次にT24PR細胞では、T24細胞と比較し、核内のp65タンパク発現及びDNA結合活性が強く増強されており、DHMEQ投与により抑制された。またT24PR細胞における抗アポトーシス蛋白Survivin, Bcl-2発現も、DHMEQ濃度依存性に抑制された。 シスプラチン抵抗性獲得後の膀胱癌ではパクリタキセル投与が比較的有效とされている。T24PR細胞に対する<i>In vitro</i>のDHMEQとパクリタキセル併用療法では、相加的な抗腫瘍効果の増強が確認された。T24PRマウス皮下腫瘍モデルでの検討では、無治療群と比較しDHMEQ投与群では48.8%の腫瘍体積の縮小効果が得られた。次にパクリタキセル単剤治療では無治療群と比較し17.0%の腫瘍体積の縮小であったのに対して、DHMEQとパクリタキセル併用群では66.9%とより強い抗腫瘍効果が認められた。皮下腫瘍の免疫染色の結果、DHMEQとパクリタキセルの併用群においては無治療群と比較してTUNEL染色にてアポトーシスの誘導が強くみられ、Ki67染色にて細胞増殖の抑制が確認された。 シスプラチン抵抗性獲得後の膀胱癌ではNF-κB活性が亢進しており、抗がん剤抵抗性の獲得に関与していると考えられた。またNF-κB阻害剤は、抗がん剤との併用においても強い抗腫瘍効果を発揮し、治療再燃後の膀胱癌における治療手段となる可能性が示唆された。				