

Title	ドラッグ・リポジショニングを用いた、筋層非浸潤性膀胱癌に対する新規膀胱内注入療法の開発
Sub Title	Developing the new intravesical therapy against the non muscle invasive bladder cancer, employing the drug repositioning techniques
Author	松本, 一宏(Matsumoto, Kazuhiro)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>PDE5阻害薬であるTadalafilは、実臨床にて前立腺肥大症による排尿障害改善薬、勃起不全改善薬、肺高血圧治療薬として使用されている。現在、筋層非浸潤性膀胱癌においてスタンダードな抗癌剤膀胱内注入療法とTadalafilを組み合わせることにより、より強力な抗腫瘍効果を発揮し実臨床へと橋渡しすることを目的として本研究を遂行している。1)膀胱癌細胞株3種(T24、5637、UMUC-3)とマウス膀胱癌細胞株1種(MBT2)を用い、通常臨床にてTadalafil投与時の血中濃度とほぼ同量(100µg/mL)をMitomycin C (1µg/mL)に付加し、その相乗効果をWST assayにて確認した。その結果、すべての細胞株においてMitomycin CとTadalafilとの相乗効果をin vitroにて確認した。2) Preliminaryに行ったTadalafil投与前後の膀胱癌細胞株を用いたmRNAマイクロアレイ解析により、抗腫瘍メカニズムの候補として挙げた酸化ストレス調整に着目し解析を行った。その結果Mitomycin CとTadalafil併用群において特にPDE5活性の低下を認め、それに伴いcGMP濃度の上昇を確認した。また併用群においてSOD活性および酸化型/還元型グルタチオン比が大きく変動しており、酸化ストレスが抗腫瘍効果に関与している可能性が示唆された。3) マウス膀胱癌同所性モデルを用いた、Mitomycin C(4日に1回50µg膀胱注)とTadalafil(毎日20µg腹腔内投与)との併用療法をin vivoに検討した。Day30に膀胱を摘出し腫瘍サイズを確認した。Mitomycin CとTadalafilとを併用することにより、膀胱腫瘍サイズの低下を認めた。また併用群ではMitomycin C投与単独群に比べ、膀胱容量が維持されている傾向を認めた。</p> <p>PDE5 inhibitor Tadalafil is the medicine for urinary difficulty with prostatic hyperplasia, erectile dysfunction, and pulmonary hypertension in clinical practice. The aim of this study is to strengthen the antitumor effect against non muscle invasive bladder cancer by combining the standard intravesical chemotherapy and Tadalafil. 1) We performed WST assay to examine the antitumor effect in three bladder cancer cell lines (T24, 5637, UMUC-3), and one mouse cell line (MBT-2), combining Tadalafil (100µg/mL, normal serum density in clinical use) and Mitomycin C (1µg/mL). Then we confirmed the synergistic effect in all four cell lines. 2) Preliminary, we had found that oxidative stress could be one of the antitumor mechanisms by mRNA microarray analyses, comparing before and after adding Tadalafil. Therefore, we examined the oxidative stress markers. We confirmed that PDE5 activity is suppressed, and cGMP density increased by the combination treatment. Furthermore, SOD activity and ratio of oxidized/reduced glutathione dramatically changed by the combination treatment. 3) We examined the antitumor effect in vivo, administering 50µg Mitomycin intravesically and 20µg Tadalafil intraperitoneally to the orthotopic bladder cancer model. Then, we confirmed the reduction of tumor size in the combination group. We also found the tendency that bladder capacity is maintained in the combination group, compared to the Mitomycin C monotherapy group.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180324

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	助教(有期・医学部)	補助額	200 (B) 千円
	氏名	松本 一宏	氏名(英語)	Kazuhiro Matsumoto		
研究課題(日本語)						
ドラッグ・リポジショニングを用いた、筋層非浸潤性膀胱癌に対する新規膀胱内注入療法の開発						
研究課題(英訳)						
Developing the new intravesical therapy against the non muscle invasive bladder cancer, employing the drug repositioning techniques						
1. 研究成果実績の概要						
<p>PDE5 阻害薬である Tadalafil は、実臨床にて前立腺肥大症による排尿障害改善薬、勃起不全改善薬、肺高血圧治療薬として使用されている。現在、筋層非浸潤性膀胱癌においてスタンダードな抗癌剤膀胱内注入療法と Tadalafil を組み合わせることにより、より強力な抗腫瘍効果を発揮し実臨床へと橋渡しすることを目的として本研究を遂行している。1)膀胱癌細胞株 3 種(T24, 5637, UMUC-3)とマウス膀胱癌細胞株 1 種(MBT2)を用い、通常臨床にて Tadalafil 投与時の血中濃度とほぼ同量(100 μg/mL)を Mitomycin C (1 μg/mL)に付加し、その相乗効果を WST assay にて確認した。その結果、すべての細胞株において Mitomycin C と Tadalafil との相乗効果を in vitro にて確認した。2) Preliminary に行った Tadalafil 投与前後の膀胱癌細胞株を用いた mRNA マイクロアレイ解析により、抗腫瘍メカニズムの候補として挙げられた酸化ストレス調整に着目し解析を行った。その結果 Mitomycin C と Tadalafil 併用群において特に PDE 5 活性の低下を認め、それに伴い cGMP 濃度の上昇を確認した。また併用群において SOD 活性および酸化型/還元型グルタチオン比が大きく変動しており、酸化ストレスが抗腫瘍効果に関与している可能性が示唆された。3) マウス膀胱癌同所性モデルを用いた、Mitomycin C(4日に1回 50 μg 膀注)と Tadalafil(毎日 20 μg 腹腔内投与)との併用療法を in vivo に検討した。Day30 に膀胱を摘出し腫瘍サイズを確認した。Mitomycin C と Tadalafil とを併用することにより、膀胱腫瘍サイズの低下を認めた。また併用群では Mitomycin C 投与単独群に比べ、膀胱容量が維持されている傾向を認めた。</p>						
2. 研究成果実績の概要(英訳)						
<p>PDE5 inhibitor Tadalafil is the medicine for urinary difficulty with prostatic hyperplasia, erectile dysfunction, and pulmonary hypertension in clinical practice. The aim of this study is to strengthen the antitumor effect against non muscle invasive bladder cancer by combining the standard intravesical chemotherapy and Tadalafil. 1) We performed WST assay to examine the antitumor effect in three bladder cancer cell lines (T24, 5637, UMUC-3), and one mouse cell line (MBT-2), combining Tadalafil (100 μg/mL, normal serum density in clinical use) and Mitomycin C (1 μg/mL). Then we confirmed the synergistic effect in all four cell lines. 2) Preliminary, we had found that oxidative stress could be one of the antitumor mechanisms by mRNA microarray analyses, comparing before and after adding Tadalafil. Therefore, we examined the oxidative stress markers. We confirmed that PDE5 activity is suppressed, and cGMP density increased by the combination treatment. Furthermore, SOD activity and ratio of oxidized/reduced glutathione dramatically changed by the combination treatment. 3) We examined the antitumor effect in vivo, administering 50 μg Mitomycin intravesically and 20 μg Tadalafil intraperitoneally to the orthotopic bladder cancer model. Then, we confirmed the reduction of tumor size in the combination group. We also found the tendency that bladder capacity is maintained in the combination group, compared to the Mitomycin C monotherapy group.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			