

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
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	2020
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2019. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>PED5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。</p> <p>(1)-In vitroでのTadalafilの抗腫瘍効果の確認-</p> <p>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<math>\mu</math>g/mL)を用いて実験を行った。Tadalafil単剤では抗腫瘍効果を認めなかったものの、Mitomycin C ( 1<math>\mu</math>g/mL)に付加することにより、すべての細胞株においてその相乗効果をWST assayにて確認した。</p> <p>(2)-酸化ストレスに着目した機能解析-</p> <p>上記実験で特に優位に抗腫瘍効果を認めたT24細胞株を用い以下機能解析を行った。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、カタラーゼ濃度、MDA濃度および酸化型/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。</p> <p>(3)-In vivoでのTadalafilの抗腫瘍効果の確認-</p> <p>細胞株MBT2を用いてマウス膀胱癌同所性モデルに対する、Mitomycin C( 4 日に 1 回50<math>\mu</math>g膀胱注)とTadalafil(毎日20<math>\mu</math>g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。摘出膀胱の病理組織にて、Mitomycin C投与単独群では膀胱筋層肥厚および線維化炎症細胞の浸潤傾向を認めたものの、併用群においてその抑制効果を認めた。</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.</p> <p>(1)-In vitro analysis-</p> <p>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<math>\mu</math>g/mL, normal serum density in clinical use) and Mitomycin C ( 1<math>\mu</math>g/mL). Then we confirmed the synergistic effect in all four cell lines.</p> <p>(2)-Functional analysis focusing on oxidative stress-</p> <p>For the functional analysis of Tadalafil, we examined the oxidative stress markers. We confirmed that PDE5 activity is suppressed, and cGMP density increased by the combination treatment. Furthermore, oxidative stress markers (SOD activity, catalase, MDA, and ratio of oxidized/reduced glutathione) dramatically changed by the combination treatment.</p> <p>(3)-In vivo analysis-</p> <p>We examined the antitumor effect in vivo, administering 50<math>\mu</math>g Mitomycin C intravesically and 20<math>\mu</math>g Tadalafil intraperitoneally to the orthotopic bladder cancer model. Then, we confirmed the reduction of tumor size in the combination group. Pathologically, we found the Tadalafil could prevent the inflammatory change of bladder muscle layer which was induced by the Mitomycin C.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2019000007-20190287">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2019000007-20190287</a>

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						
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。</p> <p>(1)-In vitro での Tadalafil の抗腫瘍効果の確認-</p> <p>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 <math>\mu</math>g/mL)を用いて実験を行った。Tadalafil 単剤では抗腫瘍効果を認めなかったものの、Mitomycin C(1 <math>\mu</math>g/mL)に付加することにより、すべての細胞株においてその相乗効果を WST assay にて確認した。</p> <p>(2)-酸化ストレスに着目した機能解析-</p> <p>上記実験で特に優位に抗腫瘍効果を認めた T24 細胞株を用い以下機能解析を行った。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、カタラーゼ濃度、MDA 濃度および酸化型/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。</p> <p>(3)-In vivo での Tadalafil の抗腫瘍効果の確認-</p> <p>細胞株 MBT2 を用いてマウス膀胱癌同所性モデルに対する、Mitomycin C(4日に1回 50 <math>\mu</math>g 膀胱注)と Tadalafil(毎日 20 <math>\mu</math>g 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。摘出膀胱の病理組織にて、Mitomycin C 投与単独群では膀胱筋層肥厚および線維化炎症細胞の浸潤傾向を認めたものの、併用群においてその抑制効果を認めた。</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.</p> <p>(1)-In vitro analysis-</p> <p>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 <math>\mu</math>g/mL, normal serum density in clinical use) and Mitomycin C (1 <math>\mu</math>g/mL). Then we confirmed the synergistic effect in all four cell lines.</p> <p>(2)-Functional analysis focusing on oxidative stress-</p> <p>For the functional analysis of Tadalafil, we examined the oxidative stress markers. We confirmed that PDE5 activity is suppressed, and cGMP density increased by the combination treatment. Furthermore, oxidative stress markers (SOD activity, catalase, MDA, and ratio of oxidized/reduced glutathione) dramatically changed by the combination treatment.</p> <p>(3)-In vivo analysis-</p> <p>We examined the antitumor effect in vivo, administering 50 <math>\mu</math>g Mitomycin C intravesically and 20 <math>\mu</math>g Tadalafil intraperitoneally to the orthotopic bladder cancer model. Then, we confirmed the reduction of tumor size in the combination group. Pathologically, we found the Tadalafil could prevent the inflammatory change of bladder muscle layer which was induced by the Mitomycin C.</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)			
松本 一宏	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	日本泌尿器科学会総会	2019年4月18日			