慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	ホルモン抵抗性前立腺癌に対する新規NF-κB活性阻害剤の抗腫瘍効果
Sub Title	
Author	菊地, 栄次(Kikuchi, Eiji)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.4 (2004. 12) ,p.19-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20041202-0019

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.

ホルモン抵抗性前立腺癌に対する新規NF-κB活性阻害剤の抗腫瘍効果

菊　地　　栄　次

内容の要旨

ホルモン抵抗性前立腺癌において、その増殖、あるいは浸潤に多くのサイトカインが重要な役割を果たしている。これらのサイトカインは種々のシグナル伝達系を介した転写因子によって制御されており、その転写因子のうちnuclear factor kappa B（NF-κB）はサイトカイン産生遺伝子の転写調節を行う重要な因子として広く知られている。このためNF-κBを直接ターゲットとした治療は、新たなホルモン抵抗性前立腺癌の治療戦略の確立につながるものと考えられる。申請者は、新規に開発されたNF-κB活性阻害剤dehydroxymethylepoxyquinomicin（DHMEQ）によるホルモン抵抗性前立腺癌治療の可能性を追求した。具体的にはDHMEQの（a）恒常的に活性化されているNF-κBに対する抑制効果、（b）アポトーシス誘導作用、（c）*in vitro*および*in vivo*における抗腫瘍効果について検討した。

まず、*in vitro*におけるDHMEQのホルモン非感受性ヒト前立腺癌細胞に対する増殖抑制効果を検討した。同時にκBプロモーターを有するluciferase reporter plasmidを遺伝子導入することによりNF-κB転写活性を測定した。DHMEQがNF-κBのDNA結合能、IκBαタンパクに与える影響について、それぞれgel shift assay、ウエスタンブロッティングを行った。またアポトーシスの検出をTUNEL法、Annexin V/PI染色法を用いて行った。さらに前立腺癌皮下腫瘍モデルを用いて、DHMEQの14日間、腹腔内投与を行い、その抗腫瘍効果を検討した。

DHMEQはホルモン非感受性ヒト前立腺癌細胞に対して濃度依存性に、また時間依存性に増殖抑制効果を示し、NF-κBの転写活性を抑制した。DHMEQはNF-κBとDNAの結合を阻害したが、阻害タンパクであるIκBαには影響を与えなかった。このことからDHMEQのNF-κB活性抑制機序にはNF-κBのDNA結合直接阻害、あるいは同時にNF-κBの核移行阻害が考えられた。DHMEQはホルモン非感受性ヒト前立腺癌細胞に対してアポトーシスを誘導した。その作用機序にはBcl-2関連タンパクが関与しないことが示唆された。*In vivo*の検討において治療開始後21日目より、DHMEQ治療群（平均腫瘍径、0.27±0.12cm^3）はコントロール群（2.07±0.75cm^3）に比べ、有意な抗腫瘍効果を示した。

本研究結果より、DHMEQがホルモン非感受性ヒト前立腺癌細胞において恒常的に活性化しているNF-κBを抑制し、腫瘍増殖を抑制することが示された。ホルモン抵抗性前立腺癌に対する確立した治療法が存在しない現在、DHMEQは今後新たな分子標的治療として期待できることが示唆された。

論文審査の要旨

NF-κBはホルモン抵抗性前立腺癌における増殖、浸潤に大きく寄与している。このためNF-κBを直接ターゲットとした治療は、新たなホルモン抵抗性前立腺癌の治療戦略の確立につながるものと考えられる。本研究では、新規に開発されたNF-κB活性阻害剤dehydroxymethylepoxyquinomicin（DHMEQ）による、恒常的に活性化されているNF-κBに対する抑制効果、アポトーシス誘導作用、*in vitro*および*in vivo*における抗腫瘍効果を検討した。その結果、DHMEQはホルモン非感受性前立腺癌細胞に対して濃度、時間依存性に増殖抑制効果を示し、NF-κBの転写活性を抑制し、アポトーシスを誘導することが判明した。DHMEQはNF-κBとDNAの結合を直接阻害したが、抑制タンパクであるIκBαには影響を与えなかったことが確認された。また、*in vivo*の検討において有意な抗腫瘍効果を示すことが判明した。以上の結果から、DHMEQによるホルモン抵抗性前立腺癌治療の有用性が示唆された。

審査ではまず、ホルモン抵抗性前立腺癌の増殖とNF-κB活性化との関連についての質問がなされた。過剰に産生されたIL-6などのサイトカインがIKKαを活性化し、IκBαをリン酸化、NF-κBを活性化する。NF-κBはそのサイトカインの遺伝子を活性し、産生を促す。いわゆるautocrine刺激が前立腺癌の増殖に寄与していると説明された。またNF-κBにより抗アポトーシス遺伝子が活性化され、前立腺癌細胞自体のアポトーシスが抑制されているとも回答された。次に、DHMEQ治療によるアポトーシス誘導の機序について説明を求められた。本研究ではBcl-2関連タンパクの変化は認められなかったが、本治療によるSurvivinタンパクの発現の減少がすでに確認されており、IAPを介したアポトーシスの誘導が推測されると回答された。またDHMEQ治療によるNF-κBの核内移行の阻害を検討する上で、核および細胞質におけるp65、p50タンパク等の局在を免疫染色法で確認すべきとの助言がなされた。最後に、DHMEQ治療の適応、臨床応用への可能性について質問がなされた。NF-κBが活性化した癌腫において、直接抗腫瘍効果のみならず、抗サイトカイン療法としての効果も期待できると推測される。今後は、DHMEQの分解・代謝経路の検討、最適な投与方法の確立、抗癌剤あるいは放射線との併用効果等の検討が必要であると回答された。

以上のように、本研究では今後検討されるべき課題を残しているものの、ホルモン抵抗性前立腺癌に対する確立した治療法が存在しない現在、DHMEQが今後新たな分子標的治療として期待できることを示した有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者　主査　泌尿器科学　村井　勝
先端医科学　河上　裕　病理学　坂元　亨宇
外科学　北島　政樹
学力確認担当者：北島　政樹、河上　裕
審査委員長：河上　裕

試問日：平成16年 7月 7日