

Title	Prevention of Cancer Cachexia by a Novel Nuclear Factor $\kappa$ B Inhibitor in Prostate Cancer
Sub Title	前立腺癌における新規NF- $\kappa$ B阻害剤による癌悪液質の抑制
Author	黒田, 健司
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.2 (2006. 6) ,p.24-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060602-0024">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060602-0024</a>

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.

# Prevention of Cancer Cachexia by a Novel Nuclear Factor $\kappa$ B Inhibitor in Prostate Cancer

(前立腺癌における新規NF- $\kappa$ B阻害剤による癌悪液質の抑制)

黒田 健司

## 内容の要旨

## 論文審査の要旨

癌悪液質は前立腺癌患者において、その治療を困難なものとし死因の一つとなり得るものであるが、最近の研究からinterleukin 6 (IL-6) を初めとするサイトカインの異常産生及び放出が、悪液質の誘導に関与していると考えられている。本研究では前立腺癌患者におけるIL-6と悪液質との関連性について検討し、ホルモン抵抗性前立腺癌細胞株を用いた動物実験において新規NF- $\kappa$ B阻害剤dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ)のIL-6及び悪液質に対する抑制効果について検討した。

(材料・方法) 患者群の前立腺癌患者98例において、IL-6値や悪液質のパラメーターを測定した。細胞株はホルモン抵抗性前立腺癌細胞株JCA-1細胞を用い、薬剤は新規NF- $\kappa$ B阻害剤DHMEQを使用した。

動物実験では、JCA-1細胞 ( $1 \times 10^7$ 個) をヌードマウスの皮下に移植し、腫瘍径が10mmに到達した時点でマウスを無作為に3群に分類した。3群はそれぞれ薬剤DHMEQ投与群 (8 mg/kg, n=12)、溶媒DMSO投与群 (n=16)、薬剤非投与群 (n=11) とした。DHMEQ、DMSOは25日間連日腹腔内投与した。また腫瘍を移植せず、また薬剤も投与しないコントロール群 (n=14) を設け、4グループのマウス群で実験を進めた。実験期間中、全てのマウスの体重を一日おきに測定した。また、屠殺時に全てのマウスの腫瘍、腓腹筋重量、精巣上体脂肪重量、ヘマトクリット値、トリグリセリド値、アルブミン値、IL-6値を測定した。

(結果) 前立腺癌再燃患者群は、IL-6値、PSA値、アルブミン値、ヘマトクリット値、body mass index、performance statusの全てにおいて未治療群、寛解群に比し、有意な差を示した。

動物実験では、担癌薬剤非投与マウス群及び担癌DMSO投与マウス群の体重が経時的な減少を認めたのに対し、担癌DHMEQ投与マウス群の体重は有意な減少を示さなかった。実験第26日目の時点で、担癌DHMEQ投与マウス群の体重、腓腹筋重量、精巣上体脂肪重量は有意に他の担癌マウス2群よりも高値であり、ヘマトクリット値、トリグリセリド値も同様に他の担癌2群よりも有意に高値であった。またIL-6値は、他の担癌2群よりも有意に低値であった。アルブミン値は、担癌DHMEQ投与マウス群において担癌薬剤非投与マウス群より有意に高値であった。

(結論) 進行性前立腺癌患者においてIL-6値と悪液質との関連性が示され、また基礎実験においてDHMEQがIL-6産生を抑制し、悪液質の進行を抑制することが示された。新規NF- $\kappa$ B阻害剤DHMEQは進行性前立腺癌における悪液質に対する新たな治療薬となり得ると考えられた。

前立腺癌患者における血清IL-6値と悪液質との関連性について検討するとともに、ホルモン抵抗性前立腺癌細胞株を用い、新規NF- $\kappa$ B阻害剤dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ)のIL-6産生及び悪液質に対する抑制効果について検討した。前立腺癌患者98例の検討において、再燃群ではIL-6値が高値であり、悪液質を示す検査値、ヘマトクリット (Hct)、アルブミン (Alb) の低値を認めた。またIL-6高値群では有意に予後不良であった。前立腺癌細胞JCA-1移植ヌードマウスにおいて、DHMEQ投与により体重、精巣上体脂肪重量、腓腹筋重量の減少が有意に抑制されるとともに、Hct値、Alb値、トリグリセリド値は有意に高値を示し、IL-6値は有意に低値を示した。以上より、進行性前立腺癌患者においてIL-6値と悪液質との関連性が示され、動物実験においてDHMEQがIL-6産生を抑制し悪液質を改善したことが示された。

審査では、本研究にホルモン抵抗性前立腺癌細胞株を使用する意義について問われ、アンドロゲン非依存性で増殖が速やかな、癌悪液質の動物実験に適した細胞株の必要性が説明された。また再燃癌患者におけるIL-6値が有意に高値である点については、癌細胞の性質がホルモン依存性から非依存性へと変化するのに伴い、IL-6産生能を有する癌細胞がオートクライン及びパラクライン的に増殖していくためと考えられると回答された。また他のサイトカイン抑制の有無を確認すべきではなかったかという指摘に対しては、既知の報告では前立腺癌におけるIL-1、TNF- $\alpha$ 等と悪液質との関連性も示唆されるが、癌悪液質の動物実験においてはIL-6の重要性を示唆した報告例が多いとの回答がなされた。また実験期間中担癌マウス間の腫瘍体積に有意差がないにもかかわらずIL-6値に有意差が現れた結果について問われ、DHMEQにより腫瘍細胞のIL-6産生が有意に抑制されていたものと考えたと回答された。実験期間途中、担癌マウスのうちDMSO投与群の体重と薬剤非投与群の体重間に有意差が認められた点については、実験終了までDMSO投与マウスの体重減少は抑制されず、最終的にDHMEQ投与群の体重との間に有意差が認められたことから、DMSOは悪液質に対し特別な効果はないと判断したと答えられた。本研究においてはマウス腫瘍細胞の病理組織学的検討も考慮すべきであったとの指摘がなされた。

以上、本研究ではさらに検討すべき課題を残しているものの、前立腺癌患者における悪液質とIL-6値との関連性を示し、動物実験においてDHMEQにより悪液質パラメーターの改善が認められたことで、進行性前立腺癌における悪液質に対する新たな方向性を示唆し得る有用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  
病理学 坂元 亨宇 先端医学 河上 裕  
外科学 北島 政樹  
学力確認担当者: 池田 康夫、坂元 亨宇  
審査委員長: 坂元 亨宇

試問日: 平成18年2月9日