

Title	Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonist Candesartan as an Angiogenic Inhibitor in a Xenograft Model of Bladder Cancer
Sub Title	膀胱癌異種移植片モデルにおける血管新生阻害薬としてのアンギオテンシンII1型受容体拮抗薬カンデサルタン
Author	小杉, 道男
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.2 (2007. 6) ,p.32-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070602-0032

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.

Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonist Candesartan as an Angiogenic Inhibitor in a Xenograft Model of Bladder Cancer

(膀胱癌異種移植片モデルにおける血管新生阻害薬としての
アンジオテンシンII 1型受容体拮抗薬カンデサルタン)

小 杉 道 男

内容の要旨

アンジオテンシンII 1型受容体 (AT1R) 拮抗薬は、いくつかの癌で抗腫瘍効果を持つことが報告されているが、その作用機序については未だ不明な点が多い。本研究ではAT1R拮抗薬の一つであるカンデサルタンの膀胱癌に対する抗腫瘍効果について検討した。

膀胱癌細胞株KU-19-19、T24、BC47、MBT-2と膀胱癌手術時に得られた臨床検体52例を使用した。はじめにAT1R発現をフローサイトメトリーと免疫染色で検討した。次にKU-19-19細胞をカンデサルタンとともに培養し、細胞毒性の有無をアラマーブルー法で検討し、培養上清におけるG-CSF、IL-8、VEGFなどのサイトカインをELISA法で測定した。そしてヌードマウスを用いたKU-19-19膀胱癌異種移植片モデルにおいてカンデサルタンの経口投与を行ない、その抗腫瘍効果、血管新生、VEGF分泌、アポトーシスへ与える影響について検討した。

KU-19-19の細胞と腫瘍組織におけるAT1Rの発現を確認した。受容体は主に腫瘍の細胞質と微小血管の上皮細胞で観察された。さらに他の膀胱癌細胞株T24、BC47、MBT-2の細胞においても同様に発現が確認され、臨床検体では52人中17人 (32.7%) の組織に発現がみられた。カンデサルタンの細胞毒性の検討では、投与期間や濃度によってもKU-19-19細胞の生存率とその増殖に影響を与えなかった。サイトカインの検討においては、KU-19-19細胞に対するアンジオテンシンII 投与により、濃度依存性でVEGF、IL-8、G-CSFの分泌増加が認められ、アンジオテンシンII 存在下でカンデサルタンが投与された場合、VEGFとIL-8の分泌は 2.6 ± 0.3 、 $6.6 \pm 0.5 \text{ pg}/10^3 \text{ cells}$ であり、コントロール (3.2 ± 0.4 、 $7.9 \pm 0.7 \text{ pg}/10^3 \text{ cells}$) に比し有意な抑制が認められた。KU-19-19膀胱癌異種移植片モデルにおいて、コントロール群に対しカンデサルタン2 mg投与群で35.4%、10 mg投与群では33.5%の腫瘍縮小を認めた。カンデサルタン治療群の微小血管密度はコントロール群に比して有意に低値を示した。腫瘍組織のVEGFの免疫染色においても、カンデサルタン治療群のVEGFの発現がコントロール群に比して有意に抑制されていた。アポトーシスを検討したところ両群のアポトーシス指数に有意差は認められなかった。

膀胱癌細胞株におけるAT1R拮抗薬投与によりVEGFやIL-8などの血管新生因子の分泌抑制を介した血管新生阻害による腫瘍の増殖抑制が示され、膀胱癌に対する新しい治療薬として、AT1R拮抗薬の抗腫瘍効果が期待された。

論文審査の要旨

本研究ではアンジオテンシンII 1型受容体 (AT1R) 拮抗薬の一つであるカンデサルタンの膀胱癌に対する抗腫瘍効果について検討され、4種の膀胱癌由来細胞株や膀胱癌臨床検体でのAT1R発現を証明するとともに、KU-19-19を用いた膀胱癌異種移植片モデルにおいて、カンデサルタン投与によるVEGF分泌抑制を介した血管新生阻害とその抗腫瘍効果が示された。

審査ではまずAT1RとAT2Rの発現と抗腫瘍効果について質問された。AT1Rは各種膀胱癌細胞株において発現に差を認めたものの、本研究ではAT1R・AT2Rの発現の差とAT1R拮抗薬の抗腫瘍効果の差については検討されていないと回答され、各種癌におけるアンジオテンシンIIのレセプター発現の差がAT1R拮抗薬の抗腫瘍効果に影響を与える可能性について議論された。またAT1Rの局在について質問があり、腫瘍の細胞質や細胞膜、宿主の間質細胞や血管内皮細胞などに存在すると回答された。次にAT1R拮抗薬の抗腫瘍効果の機序について質問され、それに関連して腫瘍細胞のVEGF染色について質問がなされた。AT1R拮抗薬による抗腫瘍効果は、KU-19-19細胞に対する効果により発揮されるのか、腫瘍が移植されたマウスのマクロファージや血管内皮などに対する効果によって発揮されるのか、VEGF発現や血管新生の実験とともに議論された。本研究ではその詳細な機序を追及する実験は行われていなかったが、免疫組織染色において、マウスの間質細胞、マクロファージ、内皮細胞でのVEGF発現がカンデサルタン投与により抑制されていることから、腫瘍細胞に対する直接的な効果だけでなく腫瘍細胞を移植されたマウス側においても抗腫瘍効果を発揮されている可能性について議論された。次にAT1R拮抗薬の投与量について質問され、本研究では2つの投与量で実験されより少ない量でも十分抗腫瘍効果がみられていたと回答されたが、臨床応用するうえで薬剤の血中濃度の検討も重要であると指摘された。最後に抗腫瘍効果の強さについての質問があり、単独治療ではその効果が十分強力なものではない可能性を指摘された。そのことに関して、追加実験で既に行なわれていたカンデサルタンと各種抗腫瘍薬の併用治療による強力な抗腫瘍効果が示され、実際の臨床応用においては各種抗腫瘍薬との併用治療なども視野に入れる必要がある旨回答された。

以上のように本研究ではいくつかの検討課題を残しているものの、膀胱癌細胞株や臨床検体においてAT1Rの発現を確認し、AT1R拮抗薬であるカンデサルタンが膀胱癌に対し抗腫瘍効果を持っているというはじめての報告であり、既に降圧薬として広く使用されているカンデサルタンが膀胱癌治療において現実的な臨床応用が期待されることを示した点で、有意義な研究と評価された。

論文審査担当者 主査 泌尿器科学 村井 勝
病理学 坂元 亨宇 先端医科学 河上 裕
内科学 伊藤 裕
学術確認担当者：池田 康夫
審査委員長：坂元 亨宇

試問日：平成18年12月28日