

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	田 中 伸 之
論文審査担当者 主 査 泌尿器科学 大 家 基 嗣 産婦人科学 青 木 大 輔 病理学 坂 元 亨 宇 薬理学 安 井 正 人 学力確認担当者：岡野 栄之 審査委員長：青木 大輔 試問日：平成26年12月15日				
(論 文 審 査 の 要 旨) 論文題名：Acquired platinum resistance enhances tumour angiogenesis through angiotensin II type I receptor in bladder cancer (シスプラチン耐性膀胱癌におけるアンギオテンシンII 1型受容体を介した血管新生亢進の機序解明) 転移/再発性膀胱癌における標準治療はCisplatin (CDDP)を基盤とした多剤併用化学療法である。しかし治療効果は一時的であり、再燃症例へのセカンドライン療法にも限界がある。これまで様々な癌種でAngiotensin II (Ang II) 1型受容体 (AT1R) を介した血管新生亢進とその阻害薬Ang II receptor blocker (ARB) の抗腫瘍効果が検討されてきた。腫瘍への抗がん剤投与は、治療後の血管新生亢進を含めた微小環境変化を誘導することが知られている。本研究は樹立した2種のCDDP耐性膀胱癌細胞株である5637PRとT24PRを用いて、CDDP耐性が誘導するAT1R発現上昇を介した血管新生亢進とCDDP耐性膀胱癌におけるARB投与の有用性を示した。 審査ではまず、樹立したCDDP耐性膀胱癌細胞株における形質転換の不可逆性について質問された。本研究では6か月間の<i>in vitro</i>でのCDDP持続曝露後、3か月の休薬期間を経て実験に着手している。CDDP休薬後もCDDP耐性並びに血管新生亢進は維持されており、その性質は永続的である可能性が高いと回答された。またCDDP耐性獲得後の遺伝的变化についても質問され、予備的検討としてCDDP耐性膀胱癌細胞株の染色体では、多くのコピー数変化及びヘテロ接合性の消失を新たに認めたと回答された。次にAng II依存性血管新生亢進の機序として、AT1Rを介したvascular endothelial growth factorの誘導機構について質問された。前立腺癌細胞を用いた検討では、AT1Rを介したAktのリン酸化が報告されている。一方膀胱癌では、AT1R下流のシグナルは明らかにされておらず、今後の検討課題であると回答された。マウス皮下腫瘍モデルにおけるARB投与の腫瘍増殖抑制効果について、併用療法として使用したパクリタキセルの選択理由について質問された。その理由として<i>in vitro</i>における殺細胞効果の検討では、CDDP耐性下の膀胱癌でもパクリタキセルは交差耐性が比較的少なく、実臨床でもCDDP治療後の再燃性膀胱癌で広く使用され高い奏効率の報告が散見されるためであると回答された。また併用療法の相互作用についても質問されたが、予備的検討では相乗性を示唆する分子基盤に乏しく、相加的な抗腫瘍効果の可能性が高いと回答された。臨床使用の観点から、ARB治療が有効である膀胱癌症例の抽出法について質問されたが、現時点では確立したバイオマーカーの報告は無く、今後の検討課題であると回答された。 以上のように、本研究は更に検討すべき課題が残されているが、CDDP耐性下の膀胱癌におけるAT1R発現亢進と、その制御による血管新生抑制を介した抗腫瘍効果を明らかにし、ARBがCDDP耐性膀胱癌に対する新規治療になり得る点において、有意義な研究であると評価された。				