

要 約

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	田 中 伸 之
主 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ジオテンシンII 1型受容体を介した血管新生亢進の機序解明)				
(内容の要旨) 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、やがて抵抗性を獲得する。再燃症例に対するセカンドライン治療にも限界がある。これまで様々な癌種でAngiotensin II (Ang II) 受容体の一つであるAT1Rを介した血管新生亢進とその阻害薬Angiotensin 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VEGF発現誘導による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、CDDP耐性獲得が誘導するAng II依存性血管新生亢進の可能性に着目し、CDDP耐性膀胱癌におけるARB投与の有用性を検討した。 CDDP耐性獲得に伴うAT1R発現変化を検討するため、ヒト膀胱癌細胞株である5637とT24に <i>In vitro</i> でCDDPを持続的に暴露し(6か月間)、新たに2種のCDDP耐性膀胱癌細胞株である5637PRとT24PRの樹立に成功した。次にARBの抗腫瘍効果をマウス皮下腫瘍モデルによる <i>In vivo</i> 実験で検討するとともに、CDDP耐性下のAng II依存性の血管新生変化をWestern Blot法、ELISA法、免疫組織学的評価を用いて検討した。ARBはオルメサルタンを用いた。 Western Blot法によるタンパク発現解析では、5637とT24両細胞ともCDDP耐性獲得後にAT1R発現上昇を認めた。次にCDDP耐性獲得に伴うAng II刺激誘導性のVEGF発現をELISA法により検討したところ、Ang II依存性のVEGF発現もCDDP耐性獲得後に上昇を認め、ARB投与により有意に抑制された。活性酸素(ROS)がAT1R発現上昇に関与するとの知見から、5637PRとT24PR細胞のROS測定を行ったところ、両細胞とも耐性獲得後に有意な細胞内ROS上昇を認め、その抑制はAT1R発現を減少させた。 マウス皮下腫瘍モデルを用いた検討では、T24群と比較しT24PR群では有意なAT1RとVEGF発現の上昇が認められた。T24PR群においてARB治療の抗腫瘍効果の検討したところ、無治療群と比較しARB投与群では約50%の腫瘍縮小が認められた。次に膀胱癌治療で利用可能な各種抗がん剤(パクリタキセル・ゲムシタビン・カルボプラチン)の殺細胞効果を、CDDP耐性獲得前後で比較検討行ったところ、CDDP耐性下の膀胱癌ではパクリタキセル投与が比較的有効であった。T24PR群でARB投与との併用効果を検討したところ、パクリタキセルとARB治療群ではパクリタキセル単独投与群と比較し有意な腫瘍縮小を認め、CDDP耐性膀胱癌におけるパクリタキセルとARBの併用療法が新規セカンドライン治療として有用である可能性が示唆された。				