

要 約

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	安 水 洋 太
主 論 文 題 名				
Dual PI3K/mTOR Inhibitor NVP-BEZ235 Sensitizes Docetaxel in Castration Resistant Prostate Cancer (Dual PI3K/mTOR 阻害剤NVP-BEZ235は去勢抵抗性前立腺癌におけるドセタキセル感受性を高める。)				
(内 容 の 要 旨)				
<p>転移性前立腺癌に対してはアンドロゲン遮断療法 (androgen deprivation therapy : ADT) が施行されるが、殆どの症例でADTの環境下でも増殖能を獲得し、去勢抵抗性前立腺癌 (castration-resistant prostate cancer : CRPC) となる。CRPCに対する一次化学療法としてドセタキセル (DOC) が選択されるが、効果は限定的であるため、耐性の克服は喫緊の課題である。CRPCの約30%に癌抑制遺伝子PTENの欠損を認め、PI3K/AKT/mTOR シグナル経路が活性化される。先行研究において、この経路はCRPCにおけるDOC耐性に関連することを報告してきた。本研究ではDOCの薬剤耐性におけるPI3K/AKT/mTORシグナル経路との関連に着目し、CRPCに対するPI3K/AKT/mTORシグナル経路阻害剤の有用性を検討した。</p> <p>本研究ではヒトCRPC細胞株としてC4-2細胞及びC4-2AT6細胞を使用した。C4-2AT6細胞は当教室でC4-2細胞をアンドロゲン除去下で長期間培養し樹立したDOC抵抗性の細胞株である。PI3K/AKT/mTOR経路阻害剤として、NVP-BEZ235 (BEZ) : Dual PI3K/mTOR阻害剤を使用した。</p> <p>Western blot法によるタンパク発現解析では、C4-2AT6細胞はC4-2細胞と比較しAKTの発現には変化が無いが、Ser473のリン酸化AKT (pAKT) の発現上昇を認め、DOCに曝露するとpAKTの更なる発現上昇を誘導した。そこで、BEZ投与効果を<i>in vitro</i>で検討したところ、AKTのリン酸化をBEZの濃度・時間依存性に有意に抑制していた。殺細胞効果については、BEZはC4-2細胞と比較してpAKT の高いC4-2AT6細胞に対して高い殺細胞効果を示した。BEZとDOCを併用したところ、BEZ単独やDOC単独と比較して有意に高い殺細胞効果を示した。</p> <p>C4-2AT6細胞のマウス皮下腫瘍モデルを作成し<i>in vivo</i> におけるBEZの投与効果を検討した。BEZ (40mg/kg) 単独群・DOC (5mg/kg) 単独群と比較し、併用群では有意に腫瘍縮小を認めた。低用量BEZ (12.5mg/kg) ・低用量DOC (2mg/kg) での検討では、それぞれ単独群では縮小効果を認めないものの、併用群では有意な腫瘍縮小を認めた。皮下腫瘍組織における細胞増殖 (Ki67) とアポトーシス (TUNEL染色) の検討では併用群でKi67の発現が有意に抑制され、アポトーシスは有意に高く誘導されていた。</p> <p>ヒトCRPCモデルでBEZによるPI3K/AKT/mTORシグナル経路の阻害によりDOCの<i>in vitro</i> ・<i>in vivo</i>で抗腫瘍効果を増強した。CRPCにおいて、DOCにBEZを併用することは、DOC抵抗性克服のための有望な治療戦略であると考えられる。</p>				