

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	田 村 高 越
主 論 文 題 名				
Therapeutic effect of intravesical administration of paclitaxel solubilized with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine-co- <i>n</i> -butyl methacrylate) in an orthotopic bladder cancer model (同所性膀胱癌モデルを用いたパクリタキセル封入poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine-co- <i>n</i> -butyl methacrylate)膀胱内注入の治療効果)				
(内 容 の 要 旨)				
筋層非浸潤性膀胱癌に対する膀胱内薬剤注入は、腫瘍部位に抗癌剤を直接接触させることができる点で全身投与よりも有利であるが、治療効果は十分とは言えない。膀胱内に注入された薬剤は短時間で膀胱から尿とともに排出され、腫瘍組織へ十分に取込まれないことが治療効果を低下させる一因だと考えられている。パクリタキセルは様々な癌種の治療に広く使用されており、膀胱癌に対しても全身投与でその有効性が示されているが、膀胱内注入治療として用いられてはいない。その理由としてパクリタキセルは水に溶けにくい為、難溶性のパクリタキセルの溶媒としてCremophorが使用されるが、膀胱内でCremophorは形成したミセル内にパクリタキセルを封入してしまうためパクリタキセルの放出がなされない、さらにCremophor自体が細胞障害性を持ち、しばしば膀胱へ過敏反応を引き起こすなどが挙げられる。本研究ではCremophorにかわるパクリタキセルの溶媒として両親媒性のmethacryloyloxyethyl phosphorylcholineと<i>n</i>-butyl methacrylateから成るポリマー (PMB30W) を用いた。PMB30Wは細胞障害性が低く接触した細胞内に素早く取り込まれる特徴を有する。この生化学的特徴が膀胱内注入治療において有利であると考え、PMB30Wを溶媒としたパクリタキセルの膀胱内注入治療の効果について検討した。 まず<i>in vitro</i>でパクリタキセルの溶媒としてPMB30WとCremophorの膀胱癌細胞株MBT-2に対する細胞膜障害性をLDH assayを用いて比較した。MBT-2細胞に対してCremophorは濃度依存性に細胞障害性を示したが、PMB30Wは高濃度でも細胞障害性を示さないことが確認された。次に<i>in vivo</i>研究において、C3H/HeNマウスにMBT-2細胞を経尿道的に移植することで同所性膀胱癌モデルマウスを作成した。膀胱内注入治療の効果を検討するためにPMB30Wを溶媒としたパクリタキセル (PTX-30W) またはCremophorを溶媒としたパクリタキセル (PTX-CrEL) の膀胱内注入療法を計6回行い、MBT-2細胞移植22日目に両群の膀胱腫瘍重量を測定した。PTX-30W治療群の膀胱重量は$36\pm 5\text{mg}$であり、PTX-CrEL注入群の$59\pm 9\text{mg}$と比較し有意に小さかった ($p=0.0469$)。次いで膀胱腫瘍内へのパクリタキセル取り込み濃度を検討した。同所性膀胱癌モデルを用いてMBT-2細胞移植20日目にPTX-30WまたはPTX-CrELを膀胱内注入し、30分後に腫瘍を摘出し、組織内パクリタキセル濃度をLC-MS/MS法で測定した。PTX-30W治療群の膀胱腫瘍組織内のパクリタキセル濃度は$7719\pm 3274\text{ng/g}$でありPTX-CrEL注入群の$4905\pm 2412\text{ng/g}$と比較し有意に高かった ($p=0.0147$)。 以上のことから、PTX-30Wの膀胱内注入はパクリタキセルの膀胱腫瘍組織への取り込みを増加させ、抗腫瘍効果を発揮することが確認された。PTX-30Wは筋層非浸潤性膀胱癌に対する膀胱内注入治療薬として有用であると考えられた。				