

Title	The sesquiterpene lactone parthenolide suppresses tumor growth in a xenograft model of renal cell carcinoma by inhibiting the activation of NF- κ B
Author(s)	岡, 大三
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/47401
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏 名	おか 岡 だい 大 ぞう 三
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 20982 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 19 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学 位 論 文 名	The sesquiterpene lactone parthenolide suppresses tumor growth in a xenograft model of renal cell carcinoma by inhibiting the activation of NF- κ B (パルテノライドは NF- κ B の阻害作用により、腎細胞癌の増殖を抑制する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 奥山 明彦 (副査) 教 授 青笹 克之 教 授 野口眞三郎

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

進行性腎細胞癌の治療は従来の免疫療法で奏功率は 10~20%と低く、最近では分子標的薬の使用成績が報告されるようになったが、奏功率は 20~40%であり、依然、新規治療法が望まれる状況である。腎細胞癌においては、癌細胞での NF- κ B 活性が高く、病期の進行とも関連していることが報告されている。この NF- κ B 活性亢進が腫瘍増殖や腎癌細胞の各種治療抵抗性にも関わっていると考えられている。一方で夏白菊などから抽出される植物製油の一種である Parthenolide は、抗炎症作用や抗腫瘍作用を有し、その作用は NF- κ B 作用阻害によるものであることが近年報告されている。Parthenolide は、古くから抗炎症剤として安全に使われていることから、我々は同剤による進行性腎細胞癌治療の可能性について検討した。

[方法ならびに成績]

腎癌細胞株 (OUR-10, ACHN) と正常細胞由来である前立腺間質細胞株 (PrSC) に対する Parthenolide の増殖抑制効果を MTS assay を用いて検討した。各癌細胞では、Parthenolide 濃度依存性に細胞増殖抑制を認めたが、PrSC においては低濃度 (1-3 μ M) では増殖抑制は軽度であった。また、OUR-10 においては Parthenolide の作用は増殖抑制だけでなく、apoptosis を亢進させていることも apoptosis dye assay kit: APOPercentage™ を用いて確認した。これらの作用機序を確認するために Parthenolide 処理とコントロールでの OUR-10 と PrSC における NF- κ B の発現を Western blot にて検討した。まず、コントロールで OUR-10 が PrSC に比べ、NF- κ B 発現が亢進していることを確認し、Parthenolide 処理により、その発現が抑制され、活性型であるリン酸化された NF- κ B (pNF- κ B) の発現も抑制されていた。一方で、NF- κ B のリン酸化を妨げる I κ B の発現上昇も確認した。さらに、蛍光免疫染色法を用いて、OUR-10 細胞における Parthenolide による NF- κ B の核内発現の抑制を確認した。以上のことから Parthenolide は I κ B の増加を介し、NF- κ B の活性を抑制し、増殖抑制ならびに apoptosis を来たすことがわかった。

次にヌードマウスに腎癌細胞株 OUR-10 を皮下移植し、腫瘍生着後 Parthenolide (3 μ g/body) を週に 3 回皮下注

射群 (n=5) と、0.1%エタノール皮下注射群 (n=5) で腫瘍の大きさを測定し、比較検討した。Parthenolide 投与群は投与5週目から有意 ($p<0.05$) に増殖抑制効果を認めた (6週目: $p<0.03$)。control 群の腫瘍は周囲組織に浸潤・癒着が著明であったのに対し、Parthenolide 群ではほとんど浸潤や癒着を認めなかった。6週目に摘出した Parthenolide 群の腫瘍組織では、コントロール群に比べ、免疫組織染色で腫瘍細胞の NF- κ B の発現が低下しており、western blot では、細胞質内の NF- κ B、核内の p NF- κ B 発現の低下を認めた。さらに NF- κ B の標的遺伝子である細胞接着因子の MMP-9、抗アポトーシスに関連する Bcl-xL、細胞周期促進に関連する Cox-2、の発現も抑制されていた。

また、Parthenolide 投与群での血液生化学検査では肝酵素や腎機能に異常を認めなかった。

最後に上記と同様のモデルを用いて、Parthenolide (200 μ g/body) を連日経口投与した結果、投与開始6週目でコントロール群に対し有意 ($p<0.05$) に腫瘍増殖抑制効果を認めた。

[総 括]

以上の結果から parthenolide は NF- κ B 活性を阻害し、腎癌細胞の増殖を抑制することが判明し、腎癌治療への応用が期待できるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本論文は Parthenolide という夏白菊から抽出された抗炎症剤の NF- κ B 阻害作用に着目した研究である。この薬剤は海外では古くから偏頭痛に対し使用され、人体に対する副作用は少ないと考えられている。そこで、治療抵抗性である進行性腎癌に応用できるか検討したものである。まず、培養細胞を用いて Parthenolide が腎癌細胞に対して腫瘍増殖抑制効果を持ち、アポトーシスを亢進させていることを確認し、その作用機序が NF- κ B 阻害作用によるものであることを証明している。次にヌードマウスを用いた腎癌移植動物モデルにおいて皮下・経口投与のいずれによっても腫瘍増殖抑制効果を認め、その腫瘍組織を用いて NF- κ B 阻害作用と NF- κ B の標的分子の発現抑制を証明している。また、ヌードマウスの肝機能および腎機能の評価も行い安全性を確認している。以上より、進行性腎癌症例に対する Parthenolide を用いた臨床応用の可能性も示唆する内容となっており、学位の授与に値すると思われる。