The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	The Growth-Inhibitory Effects of Dexamethasone on Renal Cell Carcinoma In Vivo and In Vitro
Author(s)	新井, 康之
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49824
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【49】

氏　　名	新　井　康　之（あら い やす ゆき）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２２４１６　号
学位授与年月日	平成20年８月20日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学　位　論　文　名	The Growth-Inhibitory Effects of Dexamethasone on Renal Cell Carcinoma *In Vivo* and *In Vitro* （デキサメタゾンの生体内外における腎細胞癌に対する抗増殖作用の検討）
論文審査委員	（主査） 教　授　奥山　明彦 （副査） 教　授　青笹　克之　　教　授　木村　　正

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

腎細胞癌（腎癌）に対する治療法において、病期が進行するに伴って外科的切除後の有効な補助療法がほとんど無いということは重大な問題である。インターフェロンやインターロイキン２等を用いた従来の免疫療法の奏効率も決して高いものではなく、また近年新たな治療薬として幾つかのキナーゼ阻害剤が腎癌に対し有効性を示しているが、重篤な副作用も認められている。デキサメタゾン（DEX）は以前より進行癌患者の炎症反応を抑えるのに用いられているが、腎癌において IL-6 などの炎症性サイトカインは癌の増殖に対して促進的に働くことが知られている。そこで、我々は DEX の腎癌に対する効果の検討を行った。

〔　方法ならびに成績　〕

３種類の腎癌細胞株（OUR-10、NC65、Caki-1）に対するDEXの抗増殖効果をMTT assayを用いて検討した。各癌細胞において増殖抑制効果を認めたが、高濃度DEX（10^{-6}M）での効果の減弱を認めた。このDEXによる増殖抑制効果がグルココルチコイドレセプター（GR）を介したものであるか否かを検

討するために、DEXの濃度とGRの発現の関係をウエスタンブロット法にて検討した。その結果、高濃度DEXにおける増殖抑制効果の減弱はGRのdown regulationによるものと考えられた。更に腎癌細胞をDEXで処理すると、転写因子であるNF-κBの核内移行が阻害されることが蛍光免疫細胞染色法にて確認された。次に、DEXが*in vivo*においても腎癌細胞に対して増殖抑制効果を示すかどうかを検討するために、ヌードマウスにおける腎癌細胞株（OUR-10）のxenograftを作成して実験を行った。xenograft生着後、低濃度(1 μg/body)のDEXを週に3回皮下注射したDEX投与群(n=6)と、0.05%エタノールのみを皮下注射したコントロール群(n=6)に分けて、経時的にxenograftの大きさを測定した。DEX投与群ではコントロール群に対し有意に増殖抑制効果が認められた(6週目：$p=0.01$)。5週目に摘出したコントロール群のxenograft組織では、DEX投与群に比べてより多くの炎症細胞や壊死組織を認めた。また6週目に摘出したxenograftを用いてGRの免疫組織染色を行ったところ、DEX投与群ではコントロール群に比べてGRの核への局在をより顕著に認めた。このDEXの腎癌に対する*in vitro*と*in vivo*における効果の作用経路がGRを介したNF-κBの活性化の阻害による可能性を検証するために、腎癌細胞の増殖因子であるIL-6の細胞内および培養液上清中の濃度を測定したところ、DEX処理により濃度低下を認めた。また、腎癌増殖に関与しており、かつNF-κBの標的遺伝子でもあるVEGFの培養上清中の濃度もDEX処理により低下を認めた。

〔　総　　括　〕

本研究において、DEX は NF-κ B 活性化と核内移行を阻害し、腎癌細胞の増殖を抑制することが明らとなった。しかし、実際の臨床においては、DEX は現在用いられている各種腎癌治療薬の様な明かな増殖抑制効果は示さないが、他剤と組み合わせて用いることなどにより、進行性腎癌に対する治療への応用が期待される。

論文審査の結果の要旨

進行性の腎細胞癌に対する治療に有効な方法が無いことは一般的に知られている。近年幾つかのキナーゼ阻害剤が進行性腎癌の治療薬としてその有効性が報告されているが、同時に重篤な副作用の報告もなされている。本論文で我々は腎細胞癌においてIL-6が増殖因子であること、またデキサメタゾン(DEX)がNF-κBの活性を抑制することによって種々の癌に対し増殖抑制効果を持つことに着目し、腎細胞癌細胞に対するDEXの増殖抑制効果をin vino及びin vitroで解析した。３種類の腎細胞癌細胞株を用いMTT assayにてin vitroにおけるDEXの増殖抑制作用を示し、その作用機序をWstern Blot法、免疫蛍光染色法を用いてグルココルチコイドレセプター(GR)を介しNF-κBの核内以降を阻害するものである事を示し、更にOUR-10細胞をヌードマウスの皮下に移植しin vivoでのDEXの増殖抑制効果を示した。DEXによるNF-κBの発現抑制によって腎細胞癌の増殖因子とされ、かつNF-κBによって調節をうけるIL-6、IL-8そしてVEGFの腎細胞癌細胞からの分泌が抑制されていることがELISA法にて示された。以上よりDEXの腎細胞癌に対する効果が示され、実際の臨床の場において活用できる可能性を示した事に本論文は学位に値するものと認める。