

Title	IKK β regulates VEGF expression and is a potential therapeutic target for ovarian cancer as an anti-angiogenic treatment
Author(s)	木瀬, 康人
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/51987
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	木瀬 康人
論文題名 Title	IKK β regulates VEGF expression and is a potential therapeutic target for ovarian cancer as an anti-angiogenic treatment (IKK β は VEGF 発現を制御し、卵巣癌に対する新規抗血管新生療法としての標的となる)
論文内容の要旨 〔目的 (Purpose)〕 卵巣癌は約半数が腹膜播種を伴う進行癌で診断され、現行の標準治療である腫瘍減量手術と化学療法を施行しても高率に再発をきたし予後不良である。近年卵巣癌に対する初回・再発治療において抗 vascular endothelial growth factor (VEGF) モノクローナル抗体である bevacizumab による抗血管新生療法が一定の効果を示すことが証明されたが、その効果は無増悪生存期間を数か月間有意に延長させたが全生存期間には有意差を認めないという限定的なものであった。また bevacizumab は抗体製剤のため長期維持投与に伴う高コストも臨床的に問題となっている。そこで我々は、多くのがんにおいて活性化されており、がんの進展や血管新生に深く関わりと報告されている nuclear factor-kappa B (NF-κB) signaling に着目し、卵巣癌において NF-κB signaling を標的とした新規抗血管新生療法の可能性について検討した。 〔方法 (Methods)〕 まず卵巣癌における NF-κB の活性化と VEGF-A の発現を検討するために、卵巣癌手術検体 94 例を用いた組織マイクロアレイを作成し、抗 p-IKKα/β 抗体と抗 VEGF-A 抗体を用いて免疫組織染色を施行し臨床病理学的因子について後方視的解析を行った。次に NF-κB 阻害薬の臨床応用を念頭において、NF-κB signaling の活性化された細胞にのみ特異的に働き、既に他疾患における Phase I 試験にてその高い安全性が確認されている選択的 inhibitor kappa B kinase β (IKKβ) 阻害薬である新規低分子化合物 IMD-0354 を用いて <i>in vitro</i>、<i>in vivo</i> の実験を行った。卵巣癌細胞株 SKOV3ip1、RMUG-S における IMD-0354 の NF-κB signaling 抑制効果について Western blotting 法と免疫蛍光染色にて確認した。IKKβ 阻害が細胞増殖、接着能、浸潤能に与える影響をそれぞれ cell viability assay、adhesion assay、invasion assay にて検討した。さらに IKKβ 阻害が VEGF-A 発現に与える影響を VEGF-A プロモーターベクターを用いた luciferase reporter gene assay、卵巣癌細胞株培養上清に対する ELISA 法、human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) を用いた <i>in vitro</i> scratch assay にて検討した。最後に SKOV3ip1 または ES-2 卵巣癌細胞株を BALB/c nu/nu マウスに腹腔内投与し腹膜播種モデルマウスを作成し、IMD-0354 30 mg/kg または control を 1 日 1 回腹腔内投与し、数週間後に安楽死させ播種病変を比較検討した。 〔成績 (Results)〕 卵巣癌臨床検体において 86% が IKKα/β のリン酸化を認め、これは無増悪生存において有意に予後不良であり、全生存において予後不良な傾向を認めた。無増悪生存における多変量解析では IKKα/β のリン酸化は独立予後不良因子であった。また、50% に認められた VEGF-A 高発現症例も無増悪生存において有意に予後不良であり、IKKα/β のリン酸化と VEGF-A の高発現は有意な正の相関を示した。IMD-0354 は 1 μM 以下の濃度では卵巣癌細胞株の cell viability に影響を与えなかったが、接着能と浸潤能は有意に低下させた。さらに IMD-0354 は VEGF-A の転写およびタンパク発現を抑制した。IMD-0354 は HUVECs の遊走能に直接の影響を与えず、卵巣癌細胞の VEGF-A 分泌の抑制を介して遊走能を低下させた。卵巣癌モデルマウスにおいては IMD-0354 投与群で播種腫瘍数・重量の有意な低下を認めた。播種病変のパラフィン切片を用いた免疫染色では、IMD-0354 投与群で IKKα/β のリン酸化、VEGF-A 発現、腫瘍血管数が有意に抑制されていた。 〔総括 (Conclusion)〕 卵巣癌では NF-κB の活性化は高頻度に認められ、IKKα/β のリン酸化は独立予後不良因子であり VEGF-A 高発現と正の相関を示した。選択的 IKKβ 阻害薬 IMD-0354 は VEGF-A 発現低下を介して <i>in vitro</i> で血管内皮細胞の遊走を阻害し、<i>in vivo</i> においては、抗血管新生作用を示し、卵巣癌腹膜播種を顕著に抑制した。IKKβ 阻害治療は卵巣癌に対する新たな抗血管新生療法となる可能性が示された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 木瀬 康人	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 木村 正
	副 査 大阪大学教授 河原行郎
	副 査 大阪大学教授 森 正樹

論文審査の結果の要旨

卵巣癌は婦人科悪性腫瘍の中で最も予後不良な疾患である。近年卵巣癌に対する初回・再発治療において抗 VEGF モノクローナル抗体を用いた抗血管新生療法が一定の効果を示すことが証明されたが、その効果は限定的であった。本研究において我々は、がんの進展や血管新生に深く関わるとされている NF- κ B signaling に着目し、卵巣癌における NF- κ B の活性化とその治療標的としての可能性を検討した。まず、卵巣癌において NF- κ B は高頻度に活性化されており、さらにこれが VEGF-A 発現と有意な正の相関を示すことを免疫組織染色法で確認した。次に NF- κ B 阻害薬の臨床応用を念頭において、すでに他疾患の Phase 1 にて高い安全性が認められている選択的 IKK β 阻害薬 IMD-0354 が卵巣癌に与える影響を *in vitro*, *in vivo* で検討した。IMD-0354 は卵巣癌の接着能、浸潤能を有意に低下させ、VEGF-A 発現の低下を介して HUVECs の遊走能を阻害した。卵巣癌モデルマウスでは、IMD-0354 投与により腹膜播種腫瘍の有意な減少を認めた。以上の検討より、卵巣癌において NF- κ B signaling を標的とした抗血管新生療法は新たな治療法となりうると考えられる。

以上より、本論文は学位論文に値すると思う。