

Title	Prednisolone has antitumor effect on the growth of androgen-independent prostate cancer as single agent and in combination with docetaxel : a comparative study with dexamethasone
Author(s)	向井, 雅俊
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58178
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、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	むか い まき とし 向 井 雅 俊
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 2 4 4 3 2 号
学位授与年月日	平成 23 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学位論文名	Prednisolone has antitumor effect on the growth of androgen-independent prostate cancer as single agent and in combination with docetaxel: a comparative study with dexamethasone (ブレドニゾロンは単独あるいはドセタキセルとの併用で、アンドロゲン非依存性前立腺癌に対する抗腫瘍効果を示す：デキサメサゾンとの比較)
論文審査委員	(主査) 教 授 野々村祝夫 (副査) 教 授 青笹 克之 教 授 野口眞三郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

前立腺癌の全身療法としてアンドロゲン除去療法が奏効するが、いずれアンドロゲン非依存的に増殖するようになる(去勢抵抗性前立腺癌:CRPC)。この段階での治療として、ドセタキセルが有効であることが第III相試験で明らかにされている。ドセタキセルを投与する際、過敏反応を予防するため、コルチコステロイドを併用するが、興味深いことにコルチコステロイド単独でもCRPCに対して抗腫瘍効果を示すことが報告されている。コルチコステロイドによる抗腫瘍作用として、これまでに主にデキサメサゾンによる機序が多く報告されており、デキサメサゾンはCRPCに対して、Glucocorticoid receptor (GR)を介してnuclear factor κ B (NF- κ B)の核内移行を阻害することで、細胞増殖に関わるシグナル伝達を抑制し、細胞増殖抑制効果を示すことが明らかとなっている。現在、CRPCに対する標準治療はドセタキセルとブレドニゾロンの併用療法であるが、デキサメサゾンの作用機序と比較して、ブレドニゾロンによる抗腫瘍効果の機序は未だ明らかでない。本研究で、CRPCに対する、ブレドニゾロン単独あるいはドセタキセルとの併用での抗腫瘍効果をデキサメサゾンと比較検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

【方法】1)コルチコステロイド単剤での腫瘍抑制効果の検討:アンドロゲン非依存性ヒト前立腺癌細胞株(DU145)培養上清中にデキサメサゾン、ブレドニゾロンを濃度別(0.1~1000nM)に投与し、細胞増殖抑制効果を検討した。DU145のXenograftを作成して6週齢のBALB/cヌードマウスの背部皮下に移植し、腫瘍周囲の局所にデキサメサゾンを1 μ g/個体、ブレドニゾロンを10 μ g/個体、週3回投与する*in vivo*モデルを作成した。デキサメサゾンおよびブレドニゾロン単独での腫瘍増殖抑制効果を検討し、腫瘍片における細胞増殖をKi67染色により評価した。2)ドセタキセルとコルチコステロイドの併用での検討:DU145のXenograftを移植後4週にドセタキセル2.2 μ g/kgを静脈投与した。同時に局所へのデキサメサゾン1 μ g/個体、ブレドニゾロン10 μ g/個体、週3回の投与を開始し、腫瘍増殖抑制効果を検討した。3)抗腫瘍効果の機序の検討:DU145培養上清中にデキサメサゾン、ブレドニゾロンを投与し、細胞内タンパクを回収した。GRタンパクの発現量と、NF- κ B関連タンパクの発現量の変化をWestern blot法で検討した。また、細胞内におけるリン酸化NF- κ Bの局在を蛍光免疫染色法で確認した。NF κ Bの標的遺伝子であるIL-8、VEGFの遺伝子発現の変化をqRT-PCR法で検討した。

【結果】1) 単剤での効果：デキサメサゾン，プレドニゾン投与で濃度依存的にDU145の細胞増殖抑制効果を示した（1～1000nM， $p < 0.01$ ）．*In vivo*モデルにおいて，デキサメサゾンとプレドニゾンは単独で同等の腫瘍増殖抑制効果を示した（4～6週， $p < 0.01$ ）．腫瘍片での細胞増殖は，デキサメサゾン，プレドニゾン投与で有意に抑制された（ $p < 0.01$ ）．以上の結果よりプレドニゾンはデキサメサゾンと同等の抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった．2) 併用療法の効果：ドセタキセルとの併用において，プレドニゾンとデキサメサゾンは同等の腫瘍増殖抑制効果を示した（ $p < 0.05$ ）．3) 抗腫瘍効果の機序の検討：デキサメサゾンと同様に，プレドニゾンの投与でNF- κ Bのリン酸化が阻害され，デキサメサゾン10nM，プレドニゾン100nMを加えるとリン酸化NF- κ Bの核内移行が阻害され，IL-8の発現が有意に低下した（ $p < 0.01$ ）．以上の結果よりプレドニゾンはデキサメサゾンと同様に，GRを介してNF- κ Bの核内移行を阻害することで細胞増殖を抑制していると考えられた．

〔 総 括 〕

プレドニゾンは単独あるいはドセタキセルとの併用で，CRPC細胞株に対して，デキサメサゾンと同等の抗腫瘍効果を示した．プレドニゾン，デキサメサゾンのいずれも，GRを介してNF- κ Bの核内移行を阻害することで，細胞増殖に関わるシグナル伝達を抑制し，細胞増殖抑制効果を示すことが明らかとなった．

論文審査の結果の要旨

アンドロゲン非依存性前立腺癌の治療としてドセタキセルが有効であり，投与の際にコルチコステロイドを併用するが，コルチコステロイドは単独でも抗腫瘍効果を示す．プレドニゾン単独あるいはドセタキセルとの併用での効果をデキサメサゾンと比較検討した．アンドロゲン非依存性ヒト前立腺癌細胞株（DU145）培養上清中にデキサメサゾン，プレドニゾンを投与することで，濃度依存的にDU145の増殖が抑制され，リン酸化NF- κ Bの核内移行の阻害と，有意なIL-8の発現低下を示した．DU145をヌードマウスに移植して局所にデキサメサゾン，プレドニゾンを投与し，単独で同等の腫瘍増殖抑制を認めた．DU145を移植後4週にドセタキセルを静脈投与，デキサメサゾン，プレドニゾンを局所へ投与し，同等の腫瘍増殖抑制を認めた．以上よりプレドニゾンがデキサメサゾンと同様に，NF- κ Bの核内移行を阻害することで細胞増殖に関わるシグナル伝達を抑制し，同等の腫瘍増殖抑制効果を示すことを明らかとした本論文は，学位に値すると考える．