

学位授与番号：乙 3 1 5 7 号

氏 名：佐々木 裕

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 28 年 9 月 14 日

学位論文名：

A combination of desmopressin and docetaxel inhibit cell proliferation and invasion mediated by urokinase-type plasminogen activator (uPA) in human prostate cancer cells

学位論文名（翻訳）：

（前立腺癌細胞における抗利尿ホルモン（デスマプレシン）とドセタキセル併用療法の抗腫瘍効果に関する検討）

学位審査委員長：教授 横尾隆教授

学位審査委員：教授 吉田清嗣教授 教授 矢永勝彦教授

論 文 要 旨

論文提出者名	佐々木 裕	指導教授名	穎川 晋
--------	-------	-------	------

主 論 文

A combination of desmopressin and docetaxel inhibit cell proliferation and invasion mediated by urokinase-type plasminogen activator (uPA) in human prostate cancer cells

(前立腺癌細胞における抗利尿ホルモン (デスモプレシン) とドセタキセル併用療法の抗腫瘍効果に関する検討)

Hiroshi Sasaki, Laurence H. Klotz, Linda M. Sugar, Alexander Kiss, Vasundare Venkateswaran.

Biochemical and Biophysical Research Communications,

Volume 464, Issue 3, Pages 848–854

デスモプレシンは、抗利尿ホルモンとして広く使用されている。近年、乳癌、肺癌、大腸癌の実験モデルでの抗腫瘍効果、抗転移効果が報告されている。今回、前立腺癌細胞を用いたデスモプレシンの抗腫瘍効果を検討した。In Vitro の実験では、デスモプレシン単独投与でアンドロゲン非依存性のPC3細胞、また、アンドロゲン依存性のLNCaP細胞においてMTSアッセイにて細胞増殖抑制効果を認めた。一般的に去勢抵抗性前立腺癌において、臨床上ドセタキセルが使用されているがその効果は十分ではなく、新たな併用療法が検討されている。今回、デスモプレシンとさらにドセタキセルとの併用療法の効果についても検討を行った。デスモプレシン単独治療に比較してドセタキセルとの併用療法では有意差を認めて細胞増殖抑制効果を認めた。デスモプレシンは、抗利尿作用以外にも von Willbrand factor や第8凝固因子の放出を促す作用を有している。我々の検討では、PC3細胞においてはデスモプレシン投与により浸潤抑制、細胞遊走阻害作用も認めた。ウェスタンブロット解析により、デスモプレシン投与は、明らかにuPA-MMP経路を阻害しこれらの抗転移効果を示していると考えられた。最後に、PC3細胞を用いた xenograft モデルにおいて細胞増殖抑制効果を検討し、単独療法、併用療法ともに有意差をもって腫瘍サイズの縮小を認めた。デスモプレシンは、前立腺癌細胞に対しても抗腫瘍効果を認め、今後ドセタキセルとの臨床応用を含めさらなる期待が出来ると考えられた。

学位審査の結果の要旨

佐々木裕氏の学位申請論文は、**A combination of desmopressin and docetaxel inhibit cell proliferation and invasion mediated by urokinase-type plasminogen activator (uPA) in human prostate cancer cells**（前立腺癌細胞における抗利尿ホルモン（デスモプレシン）とドセタキセル併用療法の抗腫瘍効果に関する検討）と題する泌尿器科学講座 穎川晋教授指導による研究である。

以下に論文内容の要旨と審査委員会の結果を報告する。

去勢抵抗性前立腺癌において、ドキタキセルは抗腫瘍効果が確認された抗癌剤で今日臨床において広く使用されているが、高濃度では高い抗腫瘍効果が期待されるものの様々な副作用がある。そこで有害事象が少ない抗腫瘍効果を持つ薬剤と併用することによりドキタキセルの抗腫瘍効果を増大させることが期待される。そこで今回佐々木氏は他の癌種において抗腫瘍効果を認めているデスモプレシンに着目し、前立腺癌における両者の相乗効果を検討した。その結果、ヒト由来アンドロゲン抵抗性前立腺癌細胞 PC3 細胞においてデスモプレシンの併用によりドキタキセルの抗腫瘍効果は増強した。さらには細胞遊走能阻害効果、細胞浸潤阻害効果も併せ持ち、これは uPA-MMP 系路の阻害作用が関与していることが示唆された。

平成 28 年 7 月 28 日、矢永勝彦教授、吉田清嗣教授ご臨席のもと公開学位論文審査会を開催した。

席上、1) デスモプレシンに着目した理由は何か、2) デスモプレシンの細胞増殖抑制効果に容量依存性がないのはなぜか、3) デスモプレシンとドキタキセルの抗腫瘍効果の作用機序は異なるのか、一部クロストークがあるのか、4) 転移の程度を *in vivo* の実験系で確認できないのか、5) 薬剤の容量設定をどの様に決めたのか、6) *in vivo* で有害事象がないというのは何を調べたのか、7) V2 レセプター阻害剤（トルバプタン）の使用により前立腺癌が悪化する可能性はないのか、などの質問、指摘があり、佐々木氏はいずれの質問にも的確に回答した。本研究は薬剤反応性を *in vitro* から *in vivo* で検証し系統立てて突き詰めた **quality** の高いエビデンスを提唱し、去勢抵抗性前立腺癌の新たな治療の可能性を示唆する結果であり、慎重審議の結果、学位請求論文として十分な価値があるものと認めた。