

学位授与番号：乙 3 1 3 0 号

氏 名：後町 武志

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 27 年 11 月 25 日

学位論文名：

膵臓癌における $\text{NF-}\kappa\text{B}$ の活性化を標的としたセリンプロテアーゼインヒビターメシル酸ナファモスタットとオキサリプラチン併用化学療法 of 検討

主論文名：

Combination chemotherapy of serine protease inhibitor nafamostat mesilate with oxaliplatin targeting $\text{NF-}\kappa\text{B}$ activation for pancreatic cancer.

（膵臓癌における $\text{NF-}\kappa\text{B}$ の活性化を標的としたセリンプロテアーゼインヒビターメシル酸ナファモスタットとオキサリプラチン併用化学療法 of 検討）

学位審査委員長：教授 相羽恵介

学位審査委員：教授 吉田清嗣 教授 岡本愛光

論 文 要 旨

論文提出者名	後町 武志	指導教授名	矢永 勝彦
--------	-------	-------	-------

主論文題名

Combination chemotherapy of serine protease inhibitor nafamostat mesilate with oxaliplatin targeting NF- κ B activation for pancreatic cancer

(膵臓癌における NF- κ B の活性化を標的としたセリンプロテアーゼインヒビターメシル酸ナファモスタットとオキサリプラチン併用化学療法の検討)

Takeshi Gocho, Tadashi Uwagawa, Kenei Furukawa, Koichiro Haruki, Yuki Fujiwara, Ryota Iwase, Takeyuki Misawa, Toya Ohashi, Katsuhiko Yanaga

Cancer Letters (2013); 333: 89-95

【背景】 Nuclear factor kappa B (NF- κ B) は様々な悪性腫瘍中で発現して抗癌剤抵抗性を増強するとされ、ジェムザール (Gem) やオキサリプラチン (Ox) など NF- κ B 活性化作用を持つ抗癌剤で抗腫瘍効果が減弱する原因となっていると考えられる。当講座はメシル酸ナファモスタット (FUT-175) が膵臓癌において単独または Gem との併用で NF- κ B 活性を抑制しアポトーシスを誘導することを *in vitro*、*in vivo* で報告し、膵臓癌症例に対する Gem/FUT-175 併用療法による Phase I、II 臨床試験で生存率の改善を報告した。今回 Ox/FUT-175 併用療法の NF- κ B 活性抑制効果、抗腫瘍効果について検討した。

【方法】 *In vitro*、*in vivo* で各々ヒト膵臓癌細胞株 Panc-1 培養細胞、マウス Panc-1 皮下腫瘍モデルを Ox 単剤 (Ox) 群または Ox+FUT-175 併用 (FOx) 群で治療し、NF- κ B の活性化、caspase-8、PARP、c-IAP1、c-IAP2 の発現、細胞・腫瘍増殖抑制効果、アポトーシスの誘導について ELISA、Western blotting、細胞増殖試験、細胞周期解析、TUNEL 染色で評価し、対照は無治療群とした。

【結果】 *In vitro*、*in vivo* とともに ELISA で検出した膵臓癌中の NF- κ B の活性化は FOx 群において Ox 群と比較して有意に低下していた。Western blotting では I κ B α のリン酸化は FOx 群で Ox 群と比較して有意に抑制され、cleaved caspase-8 と cleaved PARP の発現は増強し、c-IAP1 と c-IAP2 は減少していた。細胞、腫瘍の増殖は FOx 群で有意に抑制され、アポトーシスの誘導も FOx 群で有意に増加していた。

【考察】 FUT-175 は I κ B α のリン酸化を抑制することで Ox によって活性化された NF- κ B を不活化させ、その結果 c-IAP1 と c-IAP2 の発現を抑制し PARP の分解を促進し、*in vitro*、*in vivo* で caspase-8 によるアポトーシスを増加させた。また FUT-175 併用でオキサリプラチン単独療法と比較して腫瘍の増大は抑制されていた。

【結語】 Ox/FUT-175 併用により膵臓癌に対する Ox の効果が増強された。