

氏 名 玉木 宏樹
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 甲第438号
学位授与年月日 平成27年3月16日
審査委員 主査 教授 浦野 健
副査 教授 関根 浄治
副査 教授 鈴宮 淳司

論文審査の結果の要旨

わが国の前立腺がんの罹患数(2010年)は約6.5万人で、男性がん罹患全体に占める割合は2020年には、胃がんを抜き一位になると予想されている。再発前立腺がんにはドセタキセル(以下、DTX)が使用されるが、薬剤耐性はその治療を困難にしている。申請者らは、抗アポトーシス作用を有するBcl-2ファミリーに対する阻害剤を併用することで、DTXの抗腫瘍効果の増強について詳細に検討した。

- 1) 前立腺がん細胞株PC3および同細胞株を用いた担がんマウスモデルにおいて、Bcl-xLに対する阻害効果を有するBcl-2ファミリー阻害剤(ABT-263およびABT-737)がDTXの抗腫瘍効果を増強した。さらにPC3由来のDTX耐性細胞株DR-PC3に対しても、ABT-263はDTXの抗腫瘍効果を増強した。
- 2) DTXとABT-263の併用によりPC3細胞株において、カスパーゼ9およびカスパーゼ3の活性化を伴うアポトーシスが誘導された。
- 3) DTXとABT-263の併用に対して、さらにカスパーゼ9阻害剤を追加したところ、PC3細胞株のアポトーシスがさらに増強するという予期せぬ結果を得た。ABT-263とカスパーゼ9阻害剤との併用でも同じ結果であり、カスパーゼ8を介したアポトーシスが誘導された。前立腺がん細胞株LNCaPでも同様の結果であったが、前立腺がん細胞株DU145には、ABT-263とカスパーゼ9阻害剤との併用効果は認められなかった。

DTX耐性の前立腺がんの治療に対して、Bcl-2ファミリー阻害剤の可能性を示したばかりではなく、Bcl-2ファミリー阻害剤とカスパーゼ9阻害剤との併用による新たなアポトーシス誘導の一端を明らかにした研究と考えられる。