

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、薬剤耐性が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想せぬ結果を得た。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。