

氏 名	まえ だ ひろし 前 田 浩
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2431 号
学位授与の日付	平 成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学位論文題目	Tumor growth inhibition by arsenic trioxide (As_2O_3) in the orthotopic metastasis model of androgen-independent prostate cancer. (アンドロゲン非依存性前立腺癌同所移植転移モデルを用いた亜ヒ酸(As_2O_3)の腫瘍増殖抑制効果の検討)
論文調査委員	(主 査) 教 授 日 合 弘 教 授 平 岡 眞 寛 教 授 小 川 修

論 文 内 容 の 要 旨

前立腺癌は欧米では男性の固形癌の発症率トップを占め、また死亡原因としても肺癌と並んでおり、成人男性の脅威となっている。本邦でも生活の欧米化などに伴いその数は急激に増加傾向にあり、また高齢者発生が多く、超高齢者社会を迎える本邦ではその対策は急務である。治療方法としては前立腺に局限した癌には手術療法と放射線療法が主体であるが、既に前立腺周囲へ浸潤したり転移を生じた手術不能癌に対しては、抗男性ホルモン療法が第一選択となる。その有効性は確立されているものの、数年後にはホルモン療法に抵抗性となり再燃後には約1～2年で死に至る。ホルモン抵抗性、つまりアンドロゲン非依存性の前立腺癌には有効な治療法に乏しいのが現状で、新しい治療法の開発が渴望されている。

本研究では急性前骨髄球性白血病(APL)に対して劇的な効果をあげている亜ヒ酸(As_2O_3)をアンドロゲン非依存性前立腺癌の治療に応用することを試みた。APL患者に関する研究から、亜ヒ酸の血中濃度を $2\mu\text{M}$ 以下に抑えれば著明な副作用が出現しないことが既に判明している。in vitroの増殖阻害アッセイで $2\mu\text{M}$ の亜ヒ酸はアンドロゲン非依存性前立腺癌細胞株に58～70%の増殖阻害効果を示した。一方、高濃度($20\mu\text{M}$ 以上)の亜ヒ酸は前立腺癌細胞株にアポトーシスの形態を伴う細胞死を誘導することが蛍光顕微鏡とフローサイトメーターを用いた検討から明らかになった。

亜ヒ酸の抗腫瘍効果を増強するために、その細胞死の経路をcaspase, stress-activated protein kinase, 活性酸素に関して検討した。各経路の阻害剤が亜ヒ酸の細胞死に与える影響を検討したところ、活性酸素が亜ヒ酸の細胞死に主な役割を果たしていることが明らかになった。つまり亜ヒ酸の抗腫瘍効果を増強するには活性酸素を産生する薬剤の併用が効果的であることが示された。

マウス同所移植転移モデルは癌細胞株をその由来臓器、例えば前立腺癌細胞なら免疫不全マウスの前立腺に移植することによってヒト臨床癌に類似した転移浸潤を生じさせるモデルである。この同所移植モデルを用いてアンドロゲン非依存性前立腺癌細胞に対する亜ヒ酸の抗腫瘍効果を検討した。投与5週間後に剖検を行ったところ、前立腺腫瘍サイズでは亜ヒ酸の用量依存的に有意な腫瘍増殖抑制効果が認められた。後腹膜リンパ節転移結節数では有意差は得られなかったが、増殖抑制傾向が認められた。体重減少、末梢血血球数低下等の明らかな副作用は認められなかった。HE染色を用いた病理組織学的検討では明らかな差異は判明しなかったが、DNA切断部位を認識するTUNEL染色を行ったところ、亜ヒ酸を投与された群ではより多くのTUNEL染色陽性細胞が観察された。

本研究はAPLで既に臨床応用され、著明な副作用も無しに高い効果をあげている亜ヒ酸が、代表的な難治性固形癌であるアンドロゲン非依存性前立腺癌に対する治療法の選択肢になりうることを提示した。また分子生物学的解析から、亜ヒ酸の細胞死に活性酸素が主な役割を果たしていることを証明した。これは亜ヒ酸単独で十分な抗腫瘍効果が得られない場合には、活性酸素を併用する薬剤と組み合わせた多剤併用化学療法がより強力な抗腫瘍効果を持つことを意味する。本研究によって亜ヒ酸を中心とする新しい抗腫瘍療法の開発が方向づけられ、難治性固形癌の治療に新たな展開を導くであろう。

論文審査の結果の要旨

前立腺癌は欧米では男性の固形癌の死亡原因として肺癌と並び脅威となっており、本邦でも増加傾向にある。前立腺に局限した癌には手術療法と放射線療法が主体であるが、手術不能な進行癌には抗男性ホルモン療法が第一選択となる。その有効性は確立されているものの、数年後にはホルモン療法に抵抗性となり死に至る。ホルモン抵抗性、つまりアンドロゲン非依存性の前立腺癌には有効な治療法に乏しいのが現状で、新規治療法の開発が渴望されている。

本研究では急性前骨髄球性白血病（APL）に対して劇的な効果をあげている亜ひ酸（ As_2O_3 ）のアンドロゲン非依存性前立腺癌に対する効果を検討した。亜ひ酸は *in vitro* での増殖阻害に加えて、マウス同所移植転移モデルでも腫瘍増殖抑制効果を示した。またその細胞死の経路で活性酸素が主な役割を果たしていた。

本研究の臨床医学的意義は第一に APL で既に臨床応用されている亜ひ酸が、難治性固形癌の代表であるアンドロゲン非依存性前立腺癌に対する治療法の選択肢になりうることを示した点、もう一点は活性酸素を産生する薬剤を組み合わせた多剤併用化学療法が亜ひ酸の抗腫瘍効果を増強するには有用であるということを示した点である。

以上の研究は亜ひ酸を中心とする新しい抗腫瘍療法の開発を方向づけることによって、難治性固形癌の治療に新たな展開を導くことに寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成13年10月24日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。