

The bisphosphonate YM529 inhibits osteolytic and osteoblastic changes and CXCR-4-induced invasion in prostate cancer

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/14698

学位授与番号	甲第 1726 号
学位授与年月日	平成 17 年 12 月 31 日
氏 名	三輪 聡太郎
学位論文題目	The Bisphosphonate YM529 Inhibits Osteolytic and Osteoblastic Changes and CXCR-4-Induced Invasion in Prostate Cancer *(ビスフォスフォネート Y M 529 は前立腺癌における破骨性変化と造骨性変化を抑制し C X C R - 4 を介した浸潤を抑制する)
論文審査委員	主 査 教 授 井上 正樹 副 査 教 授 富田 勝郎 向田 直史

内容の要旨及び審査の結果の要旨

前立腺癌の最も多い転移部位は骨であり、ホルモン非依存性になるとその骨病変の治療はさらに困難となるが近年、前立腺癌骨転移に対して Bisphosphonate の有効性が報告されはじめている。その作用機序を解明するため、アンドロゲン依存性前立腺癌細胞株 LNCaP を 5%CCS で継代し樹立したアンドロゲン非依存性 LNCaP-SF (造骨性) とアンドロゲン非依存性前立腺癌細胞株 PC-3 (溶骨性) を用い第三世代 Bisphosphonate YM529 (minodronate) の骨転移治療効果を検討した。In vivo の系で YM529 は前立腺癌の破骨性、造骨性変化の両方に抑制効果があることが示された。Bisphosphonate の作用機序は破骨細胞を apoptosis させることで骨破壊を抑制することが報告されているが YM529 投与群では組織学的にも破骨細胞 (TRAP 陽性細胞) が抑制されていた。このことより YM529 投与群は破骨細胞を抑制することで骨転移を抑制する可能性が示唆された。Bisphosphonate の骨転移抑制作用は破骨細胞抑制による間接的抗腫瘍効果だけでなく、直接的抗腫瘍効果についても論じられており YM529 においても In vitro の系で細胞増殖抑制効果、細胞浸潤抑制効果を認めた。

近年、各種癌転移に chemokine とその receptor の関与が報告されておりその中で SDF-1/CXCR-4 pathway も各種癌細胞の接着、遊走、浸潤に関与していることが示唆されている。骨転移巣において骨芽細胞が SDF-1 を分泌し前立腺癌細胞株が CXCR-4 を発現することから SDF-1/CXCR-4 pathway が癌浸潤に重要な役割を果たしている可能性がある。In vitro の系で YM529 は CXCR-4 発現を dose dependent に抑制し骨組織の免疫においても YM529 投与群は非投与群と比較して CXCR-4 発現を抑制した。また SDF-1 /CXCR-4 pathway と invasion の関与について検討したところ SDF-1 により浸潤が増強し、CXCR-4 中和抗体で浸潤が抑制されることからその関与が示唆された。

これらより前立腺癌骨転移巣において、YM529 は破骨細胞を抑制するだけでなく前立腺癌の増殖を抑制し CXCR-4 発現を抑制することで SDF-1/CXCR-4 pathway を介した浸潤を抑制すると示唆された。以上、本学の学位に相当する内容であると評価した。