

(様式4)

## 学位論文の内容の要旨

宮尾 武士 印

**YM155 Reverses Cabazitaxel Resistance in Castration-resistant Prostate Cancer by Reducing Survivin Expression**

(カバジタキセル耐性前立腺癌において、YM155によるサバイビンの抑制は、カバジタキセルの抗腫瘍効果を回復させる)

(学位論文の要旨)

本研究の目的は、カバジタキセル耐性前立腺癌（22Rv1-CR）において、survivin阻害剤であるYM155の有効性、および、YM155での治療がカバジタキセルの抗腫瘍効果を回復させるか否かを検討することである。

カバジタキセルは去勢抵抗性前立腺癌症例に用いられるが、完治することは難しく、最終的に治療抵抗性となるため、新たな治療法が必要と考える。

survivinはアポトーシスを抑制する蛋白質のひとつである。survivinはいくつかの癌腫で過剰発現し、癌細胞の生存と細胞分裂に関与している。survivinの機能が抑制されると、癌細胞のアポトーシスが誘導される。更に、survivinの発現レベルは疾患の予後および薬剤耐性と相関するため、癌治療のターゲットになり得ると考えられる。survivinの分子阻害剤であるYM155は、survivinのpromoterに直接結合することによってsurvivinの活性化を抑制する。非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、メラノーマ等の移植片において、YM155の強力な抗腫瘍活性が示されている。

今回、まず前立腺癌細胞22Rv1をカバジタキセル存在下で長期培養し、カバジタキセル耐性前立腺癌（22Rv1-CR）を作成した。22Rv1-CRでは、survivin mRNA発現レベルが、親細胞である22Rv1よりも有意に高かった。従って、カバジタキセル耐性前立腺癌細胞におけるsurvivinを標的とする治療は、カバジタキセル耐性機序を阻害することにより、カバジタキセルの治療効果を高める可能性があると思定した。In vitroでは、YM155は用量依存的にsurvivin mRNA発現を有意に阻害した。YM155単独では抗腫瘍効果は限定的であった。一方、カバジタキセルにYM155を併用すると、カバジタキセルの22Rv1-CRに対する抗腫瘍効果が認められるようになった。

更に、カバジタキセル耐性前立腺癌増殖に対するin vivoにおける効果を評価するために、ヌードマウス腫瘍異種移植モデルを使用した。22Rv1-CR細胞を皮下移植し、腫瘍を発生させ、カバジタキセルまたはYM155またはPBSを腹腔内注射により投与し、腫瘍体積、survivin mRNA発現、および組織免疫染色について分析した。この結果、YM155およびカバジタキセル単独では腫瘍増殖は抑制されなかったが、YM155とカバジタキセルとの併用療法では腫瘍増殖が有意に抑制された。治療後に組織腫瘍細胞からmRNAを抽出したところ、YM155は、22Rv1-CR腫瘍におけるsurvivin遺伝子発現を低下させる傾向が見られた。YM155とカバジタキセルを併用した治療は、22Rv1-CR腫瘍におけるsurvivin遺伝子発現を有意に低下させた。免疫組織学的評価ではカバジタキセルとYM155併用療法群では、対照群に比べて免疫染色程度が減弱されているものもあった。

結論として、YM155によるsurvivin抑制が、カバジタキセルの抗腫瘍効果を有意に高めることを示した。この結果は前立腺癌に対する新たな治療に貢献できる可能性があると思われる。