

Study of the acquisition of sensitivity to paclitaxel plus cetuximab by the addition of low-dose proteasome inhibitor

依田 雅貴

論文内容の要旨

再発・転移性口腔扁平上皮癌に対する Paclitaxel (PTX) と Cetuximab (Cmab) の併用療法 (以下 PTX+Cmab) は、高い有用性が報告されている。本研究では、ヒト口腔扁平上皮癌細胞株 (以下 OSCC 株) を用いて、癌細胞の生存、増殖および化学療法への耐性に関与する遺伝子である Nuclear factor-kappa B (NF- κ B) の PTX, PTX+Cmab 接触前後の変化と、NF- κ B 阻害作用を有するプロテアソーム阻害剤 Bortezomib (BOR) の併用効果について検討した。OSCC 株 8 株を用いて、RT-PCR 法にて NF- κ B の発現を確認した。そして、CD-DST 法にて、PTX, Cmab 単剤, PTX+Cmab の感受性を検討し、それぞれの real-time PCR 法および Western blot 法で NF- κ B 発現の比較検討を行った。同様に、in vivo においても real-time PCR 法で、NF- κ B 発現の比較検討を行った。さらに、PTX+Cmab 低感受性株に対して、BOR を PTX+Cmab に低用量で併用した場合の抗腫瘍効果について、CD-DST 法で感受性変化の検討を行った。結果を以下に示す。

1. 全ての OSCC 株で NF- κ B 遺伝子の発現を認めた。
2. PTX+Cmab 接触後に、NF- κ B mRNA 発現量は、PTX+Cmab 低感受性の OSCC 株で増加を認め、高感受性の株では増加を認めなかった。また、in vivo でも同様の結果を示した。
3. NF- κ B タンパク質発現は、PTX+Cmab 低感受性の OSCC 株で、PTX+Cmab 接触後に増加傾向を認めた。
4. PTX+Cmab 低感受性の OSCC 株に対し、BOR 単剤・併用ともに濃度依存的に抗腫瘍効果を認めた。PTX+Cmab に Cmax (0.2 μ g/mL) の 1/10 濃度 (0.02 μ g/mL) の BOR を上乗せ接触させることにより、抗腫瘍効果が増強し、高感受性を示した。

以上から、PTX+Cmab の耐性に NF- κ B の活性増加が強く関与しており、PTX+Cmab への BOR 少量併用投与は PTX+Cmab 低感受性癌細胞の抗腫瘍薬感受性を増強する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本論文は、OSCC 株に PTX+Cmab 接触後の感受性を CD-DST 法で評価し、NF- κ B 活性の関連性および PTX+Cmab 低感受性細胞株に対する NF- κ B 阻害作用を有する BOR の併用効果について、検討を行ったものである。その結果、NF- κ B の抑制は PTX+Cmab の抗腫瘍効果増強作用に強く関与しており、PTX+Cmab に BOR を少量併用投与することで、PTX+Cmab 低感受性癌細胞への抗腫瘍効果の増強が示唆された。本研究は、再発・転移性口腔扁平上皮癌のさらなる治療選択肢の確立につながる知見であり、歯学に寄与するところが多く、博士 (歯学) の学位に値するものと審査する。

主査 大越 章吾

副査 仲村 健二郎

副査 小椋 一朗

最終試験の結果の要旨

依田 雅貴に対する最終試験は、主査 大越 章吾教授、副査 仲村 健二郎教授、副査 小椋 一朗教授によって、主論文に関する事項を中心として口頭試問が行われ、優秀な成績をもって合格した。