

の分化誘導効率が高くなることを明らかにした。

P-5.

膀胱腫瘍細胞株に対する cox-2 阻害剤による Chemosensitization の可能性

(大学院第三学年・泌尿器科学専攻)

○中神 義弘

(泌尿器科学)

青柳貞一郎、権藤 立男、坂本 昇
松下 一仁、松本真由子、大野 芳正
古賀 祥嗣、並木 一典、吉岡 邦彦
大堀 理、秦野 直、橘 政昭

オキシカム系 nonsteroidal anti-inflammatory agent (NSAID) である meloxicam (モービック R) は、選択的 cyclooxygenase-2 (cox-2) 阻害剤として知られている。cox-2 誘導体は、消化器癌や尿路生殖器癌にて強く発現しており、アラキドン酸をプロスタグランジンへ変換させる際に生理活性物質として働く。in vivo においてもみられている cox-2 阻害剤は、強い血管新生阻害作用を示し、腫瘍増殖抑制作用もみられている。膀胱癌は泌尿器癌のなかで第2位の発生率である。膀胱癌の治療は手術療法を基本とし、追加治療や再発例に化学療法が施行されている。今回我々は、膀胱癌に対し化学療法薬として使用されているシスプラチン、ジェムシタビン、テラルピシンといった抗悪性腫瘍薬と、cox-2 阻害剤である meloxicam を併用した、in vitro における膀胱癌の増殖抑制について検討した。

膀胱腫瘍細胞株として3株の移行上皮癌と1株の扁平上皮癌を用い、抗悪性腫瘍薬と meloxicam を各種濃度で投与した。細胞数は alamar blue による色素還元法の濃度比較を用いた。

Meloxicam 単独投与において、いずれの株でも 50 ~ 100 μ M、24-48 時間暴露で約 20% の増殖抑制効果を示した。また、ジェムシタビン、テラルピシンとの併用では、Meloxicam を投与した株では、一部の株を除き相加性に抗腫瘍効果を示した。一方で、シスプラチンとの併用で Meloxicam を投与した株では、高濃度で拮抗作用を示していた。併用療法で相乗作用を認める薬剤は認めなかった。

従来の化学療法において、十分な抗腫瘍効果を認めない症例に対し、cox-2 阻害剤を併用することによって、抗腫瘍効果を高めることが期待できるが、その効

果的使用にあたっては投与量やスケジュールの調節を要すると考えられた。

P-6.

家兎靭帯切除 OA モデルに対するヒアルロン酸の効果 (アポトーシスを中心に)

(大学院単位取得・整形外科学専攻)

○渡邊 泰央

(整形外科学)

布田 大介、久保 宏介、山本 謙吾

(病理学)

工藤 玄恵

【目的】 ヒアルロン酸は日本で臨床的に変形性関節症 (OA) の治療に用いられているが、その作用機序はまだ完全には解明されていない。

近年 OA におけるアポトーシスの関与についての報告が注目されてきている。今回我々は OA におけるヒアルロン酸投与療法が関節軟骨アポトーシスにどのような効果を示すのか検討した。

【方法】 体重 2~2.5 kg (週齢 10~12 週) の New-zealand white rabbit を用いてキシラジン 5 mg/kg および塩酸ケタミン 25 mg/kg 筋注にて麻酔を施行し、両側膝関節に対し Colombo の方法に準じて外側側副靭帯直上より皮切を加え外側側副靭帯・種子骨靭帯を切除し外側半月板を楔状に部分切除した OA モデルを作成した。術直後より右側に分子量 190 万のヒアルロン酸を、左側に対象群としてリン酸緩衝生理食塩液をそれぞれ 0.1 ml/kg 2 回/週の頻度で関節内注入し、術後 2 週で両側膝関節より組織を採取した。また分子量 80 万のヒアルロン酸においても同様のモデルを作成した。組織は大腿骨側外側、脛骨側外側より採取し、採取直後に 4% CMC を包埋剤としてドライアイスにて冷却したヘキサン内で凍結ブロックを作成した。凍結ブロックより切片を作成し、アポトーシス促進物質である Caspase 3 および Caspase 9、アポトーシス抑制物質である Bcl-2 について免疫染色を行った。

結果：分子量 190 万のヒアルロン酸投与関節軟骨における Caspase 3 および Caspase 9 陽性細胞は非投与関節と比較して明らかに減少している。Bcl-2 陽性細胞はヒアルロン酸投与関節軟骨において明らかに増