

論文内容の要旨

報告番号		氏名	井上 剛志
Inhibition of COX-2 Expression by Topical Diclofenac Enhanced Radiation Sensitivity via enhancement of TRAIL in Human Prostate Adenocarcinoma Xenograft Model. 前立腺癌マウスモデルにおけるジクロフェナク局所投与によるCOX-2発現の阻害はTRAILの増幅を介して放射線感受性を増強させる			

論文内容の要旨

【背景・目的】 前立腺癌におけるCOX-2発現はアポトーシスや血管新生、細胞増殖と関連し、放射線療法における治療抵抗性との関連が示唆されている。今回、われわれはCOX阻害薬であるジクロフェナクを局所投与することにより放射線感受性が増強するかについて検討を行った。

【対象と方法】 前立腺癌細胞株 LNCaPにCOX-2を形質移入したLNCaP-COX-2細胞株およびコントロールとしてLNCaP-Neo細胞株を用いた。in vitro において、それぞれの細胞株にジクロフェナクを投与し、Cytotoxic Assay ならびに Clonogenic Assay を行い放射線感受性につき検討を行った。また、ジクロフェナクと放射線療法の併用でのCOX-2、VEGF、TRAILの発現をReal-time PCR法、アポトーシスの測定をELISA法を用いて評価した。前立腺癌マウスモデルを作成し、ジクロフェナクの局所投与および放射線照射を行い、それらの抗腫瘍効果を比較検討した。

【結果】 ジクロフェナクは用量依存的にそれぞれの細胞株に対し細胞毒性を示し、特にLNCaP-COX-2に対し有意に大きな細胞毒性を示した。またLNCaP-COX-2細胞株はLNCaP-Neo細胞株よりも放射線抵抗性を示し、COX-2が放射線抵抗性の一因である可能性が示された。放射線療法にジクロフェナクを併用することで、放射線感受性は増強し、この効果はLNCaP-COX-2細胞株でのみ認められた。

ジクロフェナク併用群では有意にアポトーシスの誘導が増加しており、TRAILの増加が認められた。前立腺癌マウスモデルでは、ジクロフェナクと放射線療法の併用群では、ジクロフェナク単独群や放射線療法単独群と比較し有意に腫瘍の増殖抑制効果が認められた。

【結論】 ジクロフェナクは、前立腺癌細胞に対する放射線感受性増強効果を有しており、前立腺癌に対する放射線療法の増感剤として有用性が示唆された。