

甲 第 号

桑田 真臣 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	桑田 真臣
論文審査担当者	委員長	教 授	伊藤 利洋
	委 員	教 授	吉治 仁志
	委 員	教 授	藤本 清秀
	(指導教員)		

主論文

Pro-chemotherapeutic effects of antibody against extracellular domain of claudin-4 in bladder cancer

膀胱癌における抗クローデイン 4 細胞外ドメイン中和抗体の化学療法増感効果

Masaomi Kuwada, Yoshitomo Chihara, Yi Luo, Xiangru Li,
Yukiko Nishiguchi, Rina Fujiwara, Takamistu Sasaki,
Kiyomu Fujii, Hitoshi Ohmori, Kiyohide Fujimoto, Masuo
Kondoh, Hiroki Kuniyasu

Cancer Letters

369 巻 1 号 212-221 頁

2015 年 12 月発行

論文審査の要旨

筋層浸潤性膀胱癌の治療において、転移性病変、術前後補助化学療法ともより有効な化学療法レジメンや新たな有効な治療対象が求められている。Claudin4(CLDN4)はTight junctionの主要な構成タンパクであるClaudinファミリーの一つであり、CLDN4は上皮性固形癌に過剰発現が多く報告されている。そこで本研究では、CLDN4細胞外ドメインへ特異的なモノクローナル抗体(4D3)を用いて、CLDN4の筋層浸潤性膀胱癌の発現形式を検討し、筋層浸潤性膀胱癌に対する抗腫瘍効果を検討している。

ヒト筋層浸潤性膀胱尿路上皮癌86症例の膀胱全摘除標本を用いた免疫染色で、CLDN4の発現を検討し、高浸潤例、有転移症例、高臨床病期症例に有意な発現の亢進が認められた。ヒト膀胱癌細胞株(T24、RT4)を用いて、4D3の抗腫瘍効果を検討したところ、細胞増殖能と浸潤能の抑制が認められ、アポトーシスの誘導が認められた。また、多層・単層細胞透過性試験では、透過性亢進によるシスプラチンの抗腫瘍効果に上乗せ効果を認め、さらに細胞内シスプラチン濃度の上昇を認めた。ヌードマウスを用いたin vivoの検討では、皮下腫瘍モデルで4D3抗体を投与したものでは、透過性の亢進を生じており、シスプラチンの抗腫瘍効果に上乗せ効果を認め、さらには生存率の改善も見られた。

これらの所見は、膀胱癌でのCLDN4の発現と役割を初めて明らかにしたもので、さらにCLDN4 target therapyのシスプラチンの上乗せ効果の可能性を示したことは、今後の化学療法の発展に寄与する重要な研究である。

参 考 論 文

1. Novel missense mutation in the FH gene in familial renal cell cancer patients lacking cutaneous leiomyomas.

Kuwada M, Chihara Y, Lou Y, Torimoto K, Kagebayashi Y, Tamura K, Shuin T, Fujimoto K, Kuniyasu H, Samma S.

BMC research notes. 7:203_. 2014

2. Photodynamic diagnosis of shed prostate cancer cells in voided urine treated with 5-aminolevulinic acid.

Nakai Y, Anai S, Kuwada M, Miyake M, Chihara Y, Tanaka N, Hirayama A, Yoshida K, Hirao Y, Fujimoto K.

BMC urology. 14:59_. 2014

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに泌尿器科学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 28 年 3 月 8 日

学位審査委員長

免疫学

教 授 伊藤 利洋

学位審査委員

消化器病態・内分泌機能制御医学

教 授 吉治 仁志

学位審査委員（指導教員）

泌尿器機能制御医学

教 授 藤本 清秀