

論 文 要 旨

Tranilast enhances the effect of anticancer agents in osteosarcoma

(Tranilast は骨肉腫の抗がん剤の効果を増強する)

中島 隆之

抗アレルギー薬と開発された tranilast は各種癌細胞の増殖を抑制する。骨肉腫は高濃度の methotrexate、doxorubicin、ifosfamide、cisplatin で主に治療されているが、20-30% は転移にて治癒できない。今回学位申請者らは tranilast が抗癌剤の効果を増強するかを検討した。4 種の骨肉腫株 (HOS、143B、U2OS, MG63) と正常線維芽細胞 (WI-38) を使用し、tranilast 単独の作用と doxorubicin、cisplatin との相互作用を WST-1、flow cytometry、western blotting、mouse xenograft model で評価した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた、

- 1) tranilast は濃度依存性に骨肉腫細胞株で正常線維芽細胞より細胞増殖を抑制した。
- 2) tranilast は doxorubicin、cisplatin の骨肉腫細胞株で抗腫瘍効果を増強した。特に cisplatin の抗腫瘍効果は相乗的に増強した。
- 3) tranilast で骨肉腫細胞の cisplatin のアポトーシスの誘発が増強することが確認された。アポトーシス関連蛋白の p-H2Ax、cleaved caspase3、cleaved PARP の発現が増強された。
- 4) tranilast 単独で MG63 を除く骨肉腫細胞株で、p21、BIM の蛋白発現を濃度依存的に増加する。
- 5) tranilast で骨肉腫細胞の cisplatin の G2/M 期の細胞周期停止を増強し、細胞周期関連蛋白である p-ATR、p-CDK1(Y15)、p-Wee1 の発現が増強した。
- 6) mouse xenograft model で tranilast 単独投与群、cisplatin 単独投与群はコントロール群と比較し有意に腫瘍増大抑制効果を認めなかったが、併用群はコントロールと有意に腫瘍増大抑制効果を認めた。また、cisplatin 単独投与群と併用群は体重減少に有意差を認めなかった。

本研究は骨肉腫に対し、tranilast の有効性を示したはじめての報告である。Tranilast は現在市販されている副作用が少ない薬剤であり、抗癌薬の効果を増強し G2/M 期停止、アポトーシスの誘導が増強されている。以上のことが、非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値が有するものと判定した。