

Metronomic dosing of BH3 mimetic small molecule yields robust antiangiogenic and antitumor effects

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2016-03-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 今井, 篤志 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2920

論文審査の結果の要旨

頭頸部扁平上皮癌の治療として、分子標的薬、化学療法薬ともに、高濃度で低頻度のボーラス型投与と、低用量で高頻度のメロノーム型投与があるが、併用両方で、この二つの比較を検討した研究は少ない。申請者らは、頭頸部癌細胞株を用いて、機能的 Bcl-2 阻害薬として、BH3 模倣薬、とくに民間療法で使われている gossypol (AT101)と通常型化学療法薬タキソテール(TXT)を併用し、AT101 のメロノーム型投与の有効性を検証した。

申請者は *in vitro* の系として、血管新生を指標にし、また、*in vitro* ではマウス皮下移植モデルで、治療生存期間を指標にして評価をおこなった。その結果、AT101 が細胞死を促進しない低濃度でも血管新生を抑制し、同じ総投与量でも連続投与群が単回投与群より抑制度が高かった。*in vivo* でも AT101 連続投与+TXT 週 1 投与群がもっとも抑制効果が高く、免疫組織学的にはその効果は腫瘍血管密度、細胞分裂指標の低下がみられた。

副作用自体は特筆すべきものはなかった。

以上の結果から、申請者は、低分子 BH3 模倣薬 AT101 のメロノーム型投与方法が、他の投与方法に比較して、強い抗血管新生作用及び抗腫瘍作用を示し、頭頸部癌治療に有効と結論づけた。

AT101 は民間療法薬として使用されているもので、この薬剤の臨床試験が進行中だそうである。結果が期待されている。また、個々の頭頸部癌の原因も含めた多様性とその発がんの機構と抑制の機構など多くの洞察を与える知見である。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 梶村 春彦

副査 北川 雅敏

副査 神谷 欣志