

論文内容の要旨

報告番号		氏名	桑田真臣
Pro-chemotherapeutic effects of antibody against extracellular domain of claudin-4 in bladder cancer. (和訳) 膀胱癌における抗クローディン4細胞外ドメイン中和抗体の化学療法増感効果			

論文内容の要旨

【目的】

筋層浸潤性膀胱癌での標準治療は、膀胱全摘除であり、プラチナ製剤を核とした周術期補助化学療法が施行され、膀胱全摘除術単独群に比較し、その治療意義が報告されている。しかし、転移を有する筋層浸潤性膀胱癌の死亡率は50%に上り、予後不良な疾患である。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。我々が今回注目した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。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た。

【方法】

- ① ヒト筋層浸潤性膀胱尿路上皮癌86症例を対象とし、免疫染色でCLDN4の発現を検討した。
- ② 膀胱癌細胞株(T24、RT4)を用いて抗CLDN4抗体の腫瘍内環境への影響を検討した。
- ③ 代表的なプラチナ製剤であるシスプラチンとの併用で膀胱癌細胞株への化学療法の増感効果の有無を検討し、その作用機序を検討した。
- ④ T24を用いて、皮下腫瘍モデルマウス及び肺転移モデルマウスを作製し、無治療群、シスプラチン(3mg/kg)投与群、4D3(1mg/kg)投与群、シスプラチンと4D3併用投与群に分け、抗腫瘍効果を検討した。

【結果】

- ① ヒト筋層浸潤性膀胱癌では、高浸潤症例、有転移症例、高臨床病期症例にCLDN4は有意に高発現していた。
- ② 4D3投与により、容量依存性に、細胞増殖能、浸潤能の抑制とアポトーシスの誘導が観察された。また、マイクロキャリアアッセイで細胞培養外液中のEGFの増強を観察した。また、細胞外液中のVEGFの低下を認め、細胞内のVEGFとHIF1 α のmRNAの発現を抑制していた。
- ③ 膀胱癌細胞株に対し、シスプラチンとの併用で、細胞増殖能の抑制効果の増強を認めた。4D3投与により、CLDN4を中和すると細胞内のシスプラチン濃度の増加を認めた。細胞透過性試験では、4D3投与により細胞透過性が低下しており、これがシスプラチン増感作用の機序と考えられた。
- ④ 皮下腫瘍モデル、肺転移モデルとも、4D3単独投与で抗腫瘍効果を認め、更にシスプラチンの抗腫瘍効果の増感を認め、皮下腫瘍モデルでは、生存率改善を認めた。また、皮下腫瘍モデルの凍結腫瘍標本を用いてFITC-デキストランの透過性を検討したところ4D3投与群の蛍光の増強を認めた。これにより4D3のシスプラチンの増感作用は細胞透過性を増強することによるものが関与していると示唆された。

【結語】

膀胱筋層浸潤性尿路上皮癌において、CLDN4は治療標的となるのみならず、化学療法の増強効果が期待できることが示唆された。