

甲 第 号

井上剛志 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	井上剛志
論文審査担当者	委員長	教 授	長谷川正俊
	副委員長	教 授	國安弘基
	委 員	教 授	吉栖正典
	委 員	教 授	田中康仁
	委 員	教 授	藤本清秀
	(指導教員)		

### 主論文

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

Takeshi Inoue, Satoshi Anai, Sayuri Onishi, Makito Miyake,  
Nobumichi Tanaka, Akihide Hirayama, Kiyohide Fujimoto,  
Yoshihiko Hirao

BioMed Central Urology 第13巻 第1号

2013年1月発行

## 論文審査の要旨

癌細胞に放射線を照射すると細胞内でCOX-2が過剰発現して放射線抵抗性となりうることが示唆されているが、本論文は、シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害薬であるジクロフェナクの局所投与による放射線感受性の増強効果について、前立腺癌での有用性を検討した優れた研究である。in vitroの実験では、COX-2を形質移入した前立腺癌細胞株LNCaP-COX-2がコントロールの細胞株LNCaP-Neoに比して放射線抵抗性であったが、ジクロフェナクと放射線の併用で抗腫瘍効果の有意な増強を認め、さらにTRAILおよびアポトーシスの有意な増加を示した。in vivoの前立腺癌マウスモデルでは、ジクロフェナクと放射線の併用群において、放射線療法単独群やジクロフェナク局所投与単独群と比較して有意に良好な増殖抑制効果を認め、各群のCOX-2発現の検討から、放射線によるCOX-2誘導とジクロフェナクによるCOX-2抑制との関連を示唆した。以上の結果から、前立腺癌の実験系において、放射線療法とCOX阻害薬ジクロフェナク併用の有用性を明らかにした。

本研究は、in vitro および in vivo の両者で、前立腺癌の放射線療法における COX 阻害薬併用の有用性を明らかにしたことによって、前立腺癌に対する新たな治療法確立の可能性を示唆している。前立腺癌治療の進歩に大きく貢献する可能性があり、研究のさらなる発展とその応用が期待されるので、医学博士の学位に値する有意義な研究と評価される。

## 参 考 論 文

1. 5-fluorouracil enhances the antitumor effect of sorafenib and sunitinib in a xenograft model of human renal cell carcinoma  
Makito Miyake, Satoshi Anai, Kiyohide Fujimoto, Sayuri Ohnishi, Masaomi Kuwada, Yasushi Nakai, Takeshi Inoue, Atsushi Tomioka, Nobumichi Tanaka, Yoshihiko Hirao  
Oncol. Lett. 3:1195-1202, 2012
2. 放射線抵抗性前立腺癌に対する分子標的治療の試み  
穴井 智、井上剛志、池田朋博、三宅牧人、千原良友、田中宣道、藤本清秀、平尾佳彦、島田啓司、小西 登  
泌尿器外科 24:1263-1265, 2011
3. Heme oxygenase-1 promotes angiogenesis in urothelial carcinoma of the urinary bladder  
Makito Miyake, Kiyohide Fujimoto, Satoshi Anai, Sayuri Ohnishi, Masaomi Kuwada, Yasushi Nakai, Takeshi Inoue, Yoshiaki Matsumura, Atsushi Tomioka, Tomohiro Ikeda, Nobumichi Tanaka, Yoshihiko Hirao  
Oncol. Rep. 25:653-660, 2011
4. 膀胱癌における 5-aminolevulinic acid を用いた蛍光膀胱鏡下経尿道的腫瘍切除術および尿中剥離細胞に対する光力学的診断  
藤本清秀、松村善昭、三宅牧人、千原良友、近藤秀明、穴井 智、井上剛志、平尾佳彦

日レ医誌 30:399-404, 2010

5. Multicentricity を有する筋層非浸潤性膀胱癌に対するBCG維持療法の検討

中井 靖、藤本清秀、富岡厚志、仲川嘉紀、原本順規、中農 勇、  
井上剛志、森田 昇、田中洋造、川上 隆、平尾佳彦

泌尿器外科 23:204-206, 2010

6. Inhibition of heme oxygenase-1 enhances the cytotoxic effect of gemcitabine in urothelial cancer cells

Makito Miyake, Kiyohide Fujimoto, Satoshi Anai, Sayuri Ohnishi,  
Yasushi Nakai, Takeshi Inoue, Yoshiaki Matsumura, Atsushi  
Tomioka, Tomohiro Ikeda, Eijiro Okajima, Nobumichi Tanaka,  
Yoshihiko Hirao

Anticancer Res. 30:2145-2152, 2010

7. 血液透析導入時にヘパリン起因性血小板減少症を発症し、その後ヘパリン再  
投与に成功した1例

井上剛志、明山達哉、川上 隆、吉川元祥

透析会誌 42:345-350, 2009

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 25 年 11 月 12 日

学位審査委員長

総合病態放射線腫瘍学

教授 長谷川正俊

学位審査副委員長

分子腫瘍病理学

教授 國安弘基

学位審査委員

情報伝達薬理学

教授 吉栖正典

学位審査委員

運動器再建医学

教授 田中康仁

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