

【目的】腫瘍血管を構成する腫瘍血管内皮細胞はがんの進展や転移に重要な役割を担っていることが知られており、様々な異常性をもつことが明らかとなってきた。腫瘍血管内皮細胞は、がん組織内のわずか数パーセントの細胞集団であるが、その役割から抗癌剤治療後も残存すると再発・転移の要因となりうるため、腫瘍血管自体の薬剤耐性も無視することはできない。これまで、腫瘍血管内皮細胞が、正常組織の血管内皮細胞と比較して様々な違いがあることが解明されてきており、そのひとつにABCトランスポーターの一つABCB1（多剤耐性遺伝子*MDR1*によりコード）の発現亢進がある。ABCトランスポーターは細胞内の薬剤排出に関わる細胞膜輸送型タンパクである。腫瘍血管内皮細胞はABCB1を介して抗癌剤を細胞外に排出することで耐性を示す。我々は尿路上皮癌の臨床検体を用いた研究で、抗癌剤治療によってABCB1高発現の腫瘍血管内皮細胞が増加し、予後不良の原因となることを見出している。さらに、そのABCB1発現亢進メカニズムとして、炎症性サイトカインであるIL-8が関与していることを解明している。本研究では薬物治療時の炎症性変化を抑制することで、腫瘍血管内皮細胞の異常性獲得を防ぎ、長期間奏効する尿路上皮癌の新規治療法の開発を目指した。

【方法】尿路上皮癌のゼノグラフトモデルを用いて、標準化学療法として行われるゲムシタビンまたはシスプラチンを低容量維持による投与方法で腫瘍の炎症性変化が抑制されたか、また腫瘍血管の異常性亢進が改善されたかを主に免疫組織学的に検証した。さらに、その治療法により治療効果の改善がみられたかを検証した。

【結果】シスプラチンの低容量維持投与を行うことで、腫瘍組織内の炎症性サイトカイン発現や免疫抑制性細胞の動員が抑制されるなど、腫瘍組織内の炎症性変化が抑制されることが示された。また、シスプラチンの最大投与量でみられていた腫瘍血管密度の増大が、低容量維持投与ではキャンセルされかつ、周囲細胞でおおわれた血管の増加がみられ、腫瘍血管の正常化がもたらされていた。それに伴いシスプラチンの低容量維持投与により、腫瘍増殖が抑制され、骨転移の減少がみられ治療効果が改善することが証明された。

尿路上皮癌ゼノグラフトモデルにおける腫瘍増殖曲線

