

目的: 膵癌は予後の悪い消化器癌であり効果的な化学療法は限られている。リコンビナントトロンボモジュリン (rTM) は、トロンビンを阻害する抗凝固剤であり日本では disseminated intravascular coagulation (DIC) の治療薬として使用されている。本研究は、rTM の NF- $\kappa$ B 活性化抑制作用と膵癌に対する抗腫瘍効果を評価するものである。

方法: 膵臓癌異種同所性マウスモデルを作製し、腫瘍接種より 4 週間後から治療を開始した。rTM は DIC の動物実験で用いられる 10 mg/kg を週 5 回腹腔内投与した。治療開始後 4 週間後に全採血し犠牲死させ、腫瘍からタンパクを抽出し、NF- $\kappa$ B を ELISA 法にて、IKK  $\beta$ 、pI $\kappa$ B  $\alpha$  を Western blot 法にて解析した。

結果: 腫瘍の増殖は rTM によって有意に抑制された ( $p < 0.05$ )。rTM は、IKK  $\beta$  ( $p < 0.05$ ) と pI $\kappa$ B  $\alpha$  ( $p < 0.01$ ) の発現、NF- $\kappa$ B 活性化 ( $p < 0.001$ ) を有意に抑制した。さらに、トロンビンによる PAR1 活性化とそれに引き続く NF- $\kappa$ B 活性化を確認し、さらに rTM がトロンビンによる PAR1 と NF- $\kappa$ B 活性化を阻害することを認めた ( $p < 0.05$ )。Ki67 陽性細胞は rTM 群で有意に減少していた ( $p < 0.01$ )。rTM は、膵癌による体重減少を有意に減らした ( $p < 0.05$ )。貧血、肝機能障害、出血傾向などの副作用は認められなかった。

結語: rTM はトロンビンによる NF- $\kappa$ B 活性化を阻害することによってヒト膵癌細胞の増殖を有意に抑制した。

rTM による抗腫瘍効果、NF- $\kappa$ B 阻害作用

