



## The Effect of TNP-470 (AGM-1470) on the Long Term Survival of Rats with Liver Metastasis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: MOTAHAR, HOSSAIN AHMED メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/1056">http://hdl.handle.net/10271/1056</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 203号	学位授与年月日	平成 8年 3月26日
氏 名	MOTAHAR HOSSAIN AHMED		
論文題目	<p>The Effect of TNP-470 (AGM-1470) on the Long – Term Survival of Rats with Liver Metastasis  (肝転移ラットの長期生存への血管新生阻害物質 TNP-470 の効果)</p>		

博士(医学) MOTAHAR HOSSAIN AHMED

## 論文題目

The Effect of TNP-470 (AGM-1470) on the Long - Term Survival of Rats with Liver Metastasis

(肝転移ラットの長期生存への血管新生阻害物質 TNP-470の効果)

## 論文の内容の要旨

【目的】固形腫瘍の転移の過程の中で栄養や酸素を供給するための血管網の形成が重要であり血管新生が必須である。大腸癌においても予後を大きく関与するのは肝転移であり、大部分は術前術後の検査では発見できない微小転移巣が成長するものと考えられる。微小転移巣への血液供給は、初期には周囲の血管からの拡散に依存し、その後数mm以上に成長するには周囲の肝動脈や門脈からの新生血管より血液供給を必要とする。従って、血管新生を阻害すれば肝転移巣の形成の阻止に有効と考えられる。本研究ではラット肝転移モデルを用い、血管新生阻害作用を示す TNP-470の肝転移抑制効果と投与終了以後の治療効果を長期にわたり観察評価した。

【方法】体重100-120 gの Donryu 雄性ラットを用いて、ascites hepatoma AH-130cells (AH-130) の細胞浮遊液 ( $8 \times 10^6$ /ml) を上腸管膜静脈より注入した。ラットを以下の3群に分けた。すなわち治療群として、Low-dose (L-TNP) 群は TNP-470を15mg/kg body weight で、High-dose (H-TNP) 群は30mg/kg body weight で、AH-130移植後24時間より隔日で計7回2週間皮下投与した。Control 群は生理食塩水を同様に投与した。AH-130移植後14日目に体重を測定後犠死せしめ、肝、肺、脾、大動脈周囲及び腸間膜リンパ節を摘出し、肝重量及び表層の肉眼的転移結節数と各組織のH&E染色による組織像を検討した。また AH-130移植後120日間の生存率を3群で比較し、生存例の肝転移巣を肉眼的、組織学的に検討した。

- 【結果】1. AH-130移植後14日目の肝転移結節数は、Control 群に対し2つの治療群では有意に抑制された (Control 群;  $306.7 \pm 100.7$ , L-TNP 群;  $85.1 \pm 77.6$ , H-TNP 群;  $31.7 \pm 49.6$ ,  $p < 0.01$ )。14日目の時点では組織学的にも転移巣を認めなかったのは、H-TNP 群に1例だけであった。
2. 肝重量の増加も治療群で有意に抑制された (Control 群;  $13.48 \pm 4.00$ , L-TNP 群;  $9.92 \pm 1.00$ , H-TNP 群;  $8.76 \pm 0.96$ ,  $p < 0.01$ )。
3. Control 群で大動脈周囲リンパ節に10% (2/20) の転移を認めたがL-TNP 及びH-TNP 群では転移はなかった。3群とも腸間膜リンパ節と肺には組織学的に転移は認められなかった。
4. 体重は、H-TNP 群でControl 群に比べ有意に減少した ( $143.1 \pm 15.3$  vs  $180.2 \pm 23.8$ ,  $p < 0.01$ )。
5. Control 群のラットは28日以内に全例肝転移により死亡した。120日生存率は、L-TNP 群で82% (9/11)、H-TNP 群で60% (6/10) であった。L-TNP 群の死因は2列とも肝転移であったのに対し、H-TNP 群では肝転移は認めず、TNP-470の毒性によると考えられる腹腔もしくは胸腔内出血3例と原因不明1例であった。生存例では肉眼的には両群とも肝転移巣を認めず、組織学的にもL-TNP 群の1例に認めたのみであった。

【結論】TNP-470は用量依存的に AH-130腫瘍の転移を阻止した。TNP-470投与終了後も遷延効果により肝転移が消失し、長期生存が認められた。また本剤の主たる副作用である体重減少は投与終了後すみやかに改善したが、長期観察により high-dose 群で出血死亡が見られた事より、本剤の遷延効果と考えあわせ、至適投与量の決定が重要であることが示された。

## 論文審査の結果の要旨

大腸癌の手術の予後を決するのは肝転移であり、これを防ぐことが当面の課題である。肝転移を抑制する薬剤に関する研究は数多いが、十分な効果のある薬はまだ見出されていない。

申請者は現在開発中の TNP-470 (fumagillin が産生する物質の合成 analogue) という血管新生を抑制する薬の効果をラットを用いて検討した。本薬はすでに腫瘍の成長と転移を抑制することが知られており、今回は主に治療終了後の遷延効果を検討することを目的とした。

### (方法)

Donryu 雄性ラットの上腸管膜静脈より Ascites hepatoma AH-130 cell (AH-130) の細胞浮遊液を注入することにより肝転移モデルを作成した。TNP-470は15mg/kg (L-TNP) 又は30mg/kg (H-TNP) を AH-130移植後24時間より隔日で計7回2週間皮下投与した。control 群は生理食塩水を同様に投与した。

AH-130移植後14日目の短期転移抑制試験と120日間の長期転移抑制試験の2つに分けた。

#### 1) 短期転移抑制試験

control 群20例、L-TNP 投与群10例、H-TNP 投与群10例を用いて14日目に体重、肝臓、肺臓、脾臓、大動脈周囲および腸間膜リンパ節の組織学的検討を行った。

#### 2) 長期転移抑制試験

control 群10例、L-TNP 群11例、H-TNP 群10例を用い、AH-130移植後120日間の生存率、肝転移巣の組織学的検討を行った。

### (結果)

体重: TNP-470投与後の体重増加は control 群に比し L-TNP 群では差はなかったが、H-TNP 群では有意に抑制された。

肝重量: AH-130移植後、14日目では L-TNP、H-TNP 群共に control 群より転移による重量増加が抑制された。

肝転移結節数: AH-130移植後、14日目では L-TNP 群、H-TNP 群共に control 群に比し有意に抑制された。

AH-130移植後120日間の観察では、H-TNP 群には肝転移巣は認めなかった。L-TNP 群では生存9例中1例に肝転移を認め、残りの途中死亡2例は肝転移を認めた。

#### 大動脈周囲リンパ節転移

control 群で20例中2例に認めたが、治療群では認めなかった。腸間膜リンパ節と肺には転移は認めなかった。

120日生存率: control 群は28日以内には全例死亡した。L-TNP 群82% (9/11)、H-TNP 群60% (6/10) であり、死亡原因は L-TNP 群は2例とも肝転移、H-TNP 群は腹腔もしくは胸腔内出血3例と原因不明1例であった。

### (結論)

TNP-470の AH-130腫瘍による肝転移阻止作用は用量依存例であり、投与終了後も遷延効果により肝転移が消失し、長期生存が認められた。

副作用は体重減少と腹腔もしくは胸腔内出血である。体重減少は投与中止で回復するが、出血は高用量で出易かった。

遷延効果を考慮した至適投与量を用いれば非常に有用性の高い薬であることを示した論文である。

この論文の内容について次の様な質問が出された。

- 1) angiogenesis と癌転移の関連
- 2) 癌の発育と転移の基本的差
- 3) TNP-470の用量を15mg / kgに決めた根拠
- 4) TNP-470の ED<sub>50</sub>と LD<sub>50</sub>
- 5) 動物を三群に分けたが、使用動物数が各群同じでない理由
- 6) 本剤は現在開発のどの段階にあるか
- 7) 肝重量を体重比で示すとどうなるか
- 8) 統計学的手法の一つに student's t test を選んだ理由
- 9) fumagillin 以外のカビ類でも類似物質が見つかるか
- 10) 本薬による体重減少の原因

これら質問に対する申請者の解答はおおむね適当であり博士（医学）の学位を与えるにふさわしい価値ある論文であると審査員全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 教授 中 島 光 好

副査 教授 金 子 榮 藏      副査 教授 高 田 明 和

副査 助教授 木 村 泰 三      副査 助教授 室      博 之