



Effect of angiogenesis inhibitor TNP-470 on the progression of human gastric cancer xenotransplanted into nude mice

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-28 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 金井, 俊和 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1573

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	医博論第 296号	学位授与年月日	平成11年 2月19日
氏 名	金 井 俊 和		
論文題目	Effect of angiogenesis inhibitor TNP-470 on the progression of human gastric cancer xenotransplanted into nude mice (ヌードマウス移植ヒト胃癌の進展における血管新生阻害物質 TNP-470 の効果)		

博士(医学) 金井俊和

論文題目

Effect of angiogenesis inhibitor TNP-470 on the progression of human gastric cancer xenotransplanted into nude mice

(ヌードマウス移植ヒト胃癌の進展における血管新生阻害物質TNP-470の効果)

論文内容の要旨

〔はじめに〕

腫瘍が増殖するために血管新生が不可欠であり、近年腫瘍血管新生を標的とした抗血管新生療法が注目されている。本研究においてヒト胃癌同所移植転移モデルを確立し、ヒト胃癌の進展における血管新生阻害物質TNP-470の有用性について検討した。

〔方法〕

ヒト胃癌株MT-2及びMT-5を用いヌードマウスの同所に腫瘍組織片(5mm角)を移植しモデルを作製した。早期治療実験は移植後7日目より、晚期治療実験は14日目よりTNP-470を30mg/kgで隔日投与し、対照群には生理食塩水を同量投与した。移植後42日目に犠牲死せしめて評価した。

〔結果〕

1. MT-2及びMT-5いずれの原発腫瘍に対しても、早期治療実験において有意な増殖抑制効果を認めたが {平均原発腫瘍重量 (対照群対治療群): MT-2; 1.31 ± 0.24 g 対 0.87 ± 0.37 g、MT-5; 2.12 ± 0.76 g 対 1.18 ± 0.52 g}、MT-2に対する晚期治療実験では認めなかった (0.42 ± 0.34 g 対 0.48 ± 0.40 g)。
2. MT-2およびMT-5いずれの肝転移に対しても、早期治療実験において有意な肝転移抑制効果を認めた {肝転移を有するマウスの割合 (対照群対治療群): MT-2; 7/10対0/9、MT-5; 8/10対2/11}。MT-2に対する早期治療は晚期治療 (対照群対治療群: 10/10対4/7) に比較し有意に有効であった。
3. 腹膜播種に対する効果は、MT-2に対する晚期治療実験では対照群の60% (6/10) に腹膜播種結節を認めたが、治療群には認めなかった。MT-5に対する早期治療実験では、腹膜播種結節を認めるマウスの割合は、治療群4/11、対照群7/10と抑制傾向が認められた。
4. 早期治療実験においてマウスの体重増加不良を治療群に認めたが {平均マウス体重 (対照群対治療群): MT-2; 25.53 ± 2.05 g 対 23.56 ± 1.91 g、MT-5; 24.65 ± 1.41 g 対 20.57 ± 1.88 g}、MT-2に対する晚期治療実験では認めなかった (18.63 ± 2.44 g 対 18.13 ± 1.44 g)。

〔考察〕

固形腫瘍が直径数mmを越えて成長するためには血管新生が不可欠であり、血管新生阻害物質TNP-470の腫瘍増殖・転移に対する有効性が報告されている。この薬剤は主に腫瘍血管新生を抑制することにより間接的に腫瘍の増殖を抑制する。本実験において、ヒト胃癌の増殖・転移進展の過程をよく反映すると考えられる同所移植モデルを確立した。腫瘍細胞の静脈注入モデルに比較し、増殖・浸潤・転移を反映し、原発巣と転移巣の評価ができる有用な実験モデルと考えられる。本実験ではTNP-470の原発腫

瘍・肝転移・腹膜播種に対する有用性が示唆された。原発腫瘍については移植後7日目からの投与で有意な効果が得られたが、14日目から投与したMT-2に対しては抑制効果が得られなかった。肝転移に対しても有用な結果が得られたが、MT-2に対する14日目からの投与では推計学的有意差は得られなかった。血行性転移に対しては、原発巣での腫瘍細胞の進入する脈管の抑制および転移巣での腫瘍成長抑制効果より、特に抗血行性転移剤として有用と考えられる。腹膜播種に関しては播種細胞も増殖には血管新生が必要であり抑制効果が得られたと考えられるが、腹膜播種の機序は不明な点も多く今後の検討が必要と考えられる。本薬剤は腫瘍細胞に殺細胞効果を示すのではなく静細胞効果を示す薬剤であり殺細胞効果を有する抗癌剤との併用によりさらに有用な効果が得られると考えられる。副作用に関して体重増加不良が認められたが、臨床応用に向けさらにさらに検討が必要と考えられる。

〔結論〕

ヒト胃癌同所移植転移モデルにおいて、血管新生阻害物質 TNP-470の胃癌進展に対する有用性が示され、TNP-470は新たな治療戦略となり得る事が示唆された。

論文審査の結果の要旨

〔はじめに〕

腫瘍の増殖には、血管の新生により腫瘍細胞に必要な栄養供給が確保される必要がある。最近腫瘍血管新生を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑えようという研究が盛んに行われている。申請者はヒト胃癌の同所移植転移モデルを用いてヒト胃癌進展における血管新生阻害物質 TNP-470の効果を検討した。

〔方法と結果〕

ヒト胃癌株 MT-2、MT-5をヌードマウスの胃壁に縫合し、移植モデルを作製した。このマウスに早期治療として移植7日目より、また晚期治療として14日目より TNP-470を投与し、移植後42日目に臓器を取り出して評価した。その結果早期治療群では原発腫瘍、肝転移、腹膜播種に対して明らかな抑制効果があった。晚期治療ではMT-2の原発腫瘍に効果がなかったが、肝転移、腹膜播種については抑制効果があった。

〔考察と結論〕

最近腫瘍の血管新生を抑制して抗腫瘍効果をもたらそうという研究が盛んに行われている。その中で VEGF の阻害は最も血管新生を阻害することが知られている。申請者は *Aspergillus fumigatus* の産生産物の類似物質の探索の結果得られた TNP-470を用いて、腫瘍増殖、転移の抑制が見られることを見いだした。その結果この物質が胃癌の治療に効果があり、患者に用いられ得ることを示唆した。さらに申請者は副論文で VEGF の抗体が大腸癌、胃癌の増殖、転移モデルで腫瘍抑制効果があることを示した。

この発表に続いて審査員から次のような質問が出された。

- 1) VEGFは血管新生の全過程のどこに作用するのか
- 2) fumagillinに構造上近い物質群はあるのか

- 3) 腫瘍細胞だけと腫瘍組織片として移植する場合違いはあるのか
- 4) 移植部位による局所の組織の血管新生因子の発現量は異なるのか
- 5) ノードマウスに同所移植する方法はどのようにしているのか
- 6) 腫瘍を継代維持している際に増殖能などに変化はないか
- 7) TNP-470投与群の体重減少は個体の栄養を損なうため腫瘍の増殖が抑えられたということはないか
- 8) VEGFのantisenseや受容体の阻害剤で腫瘍抑制効果をみた仕事はあるのか

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士（医学）の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 高 田 明 和

副査 教授 大 野 龍 三 副査 助教授 三 浦 克 敏