

Intraperitoneal delivery of a small interfering RNA targeting NEDD1 prolongs the survival of scirrhous gastric cancer model mice

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2018-09-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 藤田, 剛 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003426

論文審査の結果の要旨

びまん性胃癌 (DGC) は病理学的に、腺管構造を形成せず個細胞性に胃壁に広範な浸潤増殖を呈する悪性度の高い癌である。このような浸潤形態に加えて DGC は高頻度に腹膜播種転移を来し、現在のところ有効な治療法がなく予後は極めて不良である。申請者はこの DGC の腹膜への臓器特異性に着目し、胃癌細胞株より樹立した高腹膜播種細胞株を用いたマウスモデルを作成した、この系を用いて、従来このがんで活性化しているシグナル経路のひとつである、細胞分裂中期の調節タンパクである NEDD1 をとあげた。さらに、デリバリー法にも工夫をこらし NEDD の siRNA の Atelocollagen/DharmaFECT を用いた腹腔内デリバリーの有効性について検討した。

申請者は DGC の形質をより反映していると考えられる細胞株 HSC-60 を選択し、さらにこの細胞株をマウスの腹腔内で 6 代継代することによって高腹膜播種亜株 60As6 を得た。RT-PCR で 60As6 は親株 HSC-60 同様 Hedgehog 経路および上皮間葉系変換経路を保持していることを確認した。60As6 は免疫不全マウスの腹腔内への注入によって容易に腹膜播種をきたし、親株 HSC-60 に比べて早期にマウスを死に至らしめる。この細胞を用い、NEDD1 siRNA を用いた *in vitro* における増殖抑制効果を確認したのち、腹膜播種マウスモデルで治療実験を行った。その結果、NEDD1 siRNA 腹腔内投与群ではコントロール群に比べて有意な腫瘍増殖抑制効果 (14days: $p=0.04$ 、21days: $p=0.034$) ならびに生存期間の延長を得ることができた (61 ± 2 vs 49 ± 6 days、 $p=0.0115$)。さらに、マウス行動観察ならびにモデルマウス採血により得られた血液生化学所見では肝機能 (AST、LDH、ALP) および腎機能 (BUN、Cre) においてモデルマウスの治療による明らかな副作用は認められなかった。これらの結果から、申請者はこのモデルを最終的にはヒト腹膜播種への治療に貢献するものと考えている。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与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 梶村 春彦
副査 浦野 哲盟 副査 平川 聡史