

氏名(本籍)	あかしよしまさ 明石義正(東京都)			
学位の種類	博士(医学)			
学位記番号	博甲第6602号			
学位授与年月日	平成25年3月25日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
審査研究科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	Histological advantages of pancreatic tumorigraft in preclinical drug evaluation ; with an experimental validation of tumor-penetration peptide. (膵癌組織片移植マウスモデルの薬剤評価試験における有効性；腫瘍浸透ペプチド併用抗がん剤治療の臨床応用にむけて)			
主査	筑波大学教授	医学博士	加藤光保	
副査	筑波大学講師	博士(医学)	石川栄一	
副査	筑波大学講師	博士(医学)	河合弘二	
副査	筑波大学講師	博士(医学)	水口剛雄	

論文の内容の要旨

(目的)

膵癌は未だ有効な薬物療法のない代表的な難治性癌であり、基礎実験で有効性のみられた薬剤も臨床では期待された成果が挙げられていない。その要因として膵癌の乏血流性、豊富な腫瘍内間質といった薬物送達を阻害する組織学的特徴が動物モデルで十分に再現されていないことが挙げられる。そこで本研究は、ヒト癌組織を直接免疫不全マウスに移植する腫瘍片移植モデル（以下、tumorgraft）に着目し、基礎実験で最も汎用される細胞株移植モデル（以下、cell xenograft）との比較でその組織学的な特徴と薬物実験における有効性を検討することを目的とした。また、膵癌への薬剤送達を向上させる新規薬剤の1つとして、internalized-RGD（以下、iRGD）と呼ばれるペプチドがあり、このペプチドは、腫瘍特異的に腫瘍血管からの薬剤透過性を亢進させることで薬剤の腫瘍集積や抗腫瘍効果を増強することが報告されている。このiRGDペプチドと既存抗がん剤を組み合わせた薬物療法は、膵癌の薬物治療成績を向上させる可能性を秘めており、その臨床応用の可能性についても膵癌 tumorgraft を用いて検証を行った。

(対象と方法)

筑波大学附属病院で切除された膵癌組織を SCID マウスに移植して tumorgraft を作成し、その組織像、腫瘍内間質量（間質含有面積、間質を介した腫瘍血管から近接がん細胞までの距離）、腫瘍血管密度をヒト膵癌組織、cell xenograft と比較した。また、これらの組織学的特徴が実際の動物実験において薬物送達に与える影響を評価するため、ナノ粒子抗がん剤（Doxil[®]）を投与し、腫瘍薬剤集積量と上記の組織学的因子との関連性を評価した。次に、既存薬剤との併用による iRGD ペプチドの上乗せ効果を検証するため、まず cell xenograft を用いて薬剤集積（Evans blue 色素、ナノ粒子抗がん剤、酸化鉄ナノ粒子）および抗腫瘍効果（Gemzar[®]、Doxil[®]）の増強の有無を検証した。その後、前述の膵癌 tumorgraft を用いた検証によりその臨床応用の可能性について検討した。

(結果)

膵癌患者 10 症例から得られた組織をマウスに移植し、生着の得られた 8 例から形態学的に臨床癌に類似した組織像を示す 6 例の tumorgraft を得ることができた。これらの tumorgraft は cell xenograft よりも豊富な間質組織を含み、またその腫瘍内血管の密度や分布は臨床癌に極めて類似していた。腫瘍への薬剤集積量を比較すると、cell xenograft では複数の細胞株間ではほぼ一定の集積量であったのに対して、tumorgraft はモデル間のばらつきが大きく、全体的に cell xenograft よりも低い傾向を示した。この腫瘍内薬剤濃度は腫瘍間質量と負の相関、腫瘍血管密度と正の相関を示した。

iRGD ペプチド併用投与による薬剤集積および抗腫瘍効果の増強は cell xenograft を用いた実験で再現され、腫瘍への薬剤集積は約 2 倍に増強された。しかし、膵癌 tumorgraft で同様の検証を行った結果、薬剤集積量は 1 つのモデルで有意に増加したが、全体にその効果は cell xenograft よりも低く、塩酸ゲムシタビンとの併用投与による抗腫瘍作用の増強効果は明らかでなかった。

(考察)

ヒト膵癌組織片を移植した tumorgraft は、薬物治療が困難な膵癌の組織学的特徴をよく再現するモデルであり、組織学的に乖離した cell xenograft よりも相対的に腫瘍への薬剤送達が高いことは、より臨床癌に近い状況を再現しているものと推測された。iRGD ペプチドは既存抗がん剤の作用を高めるブースター効果が期待される薬剤であり、確かに、膵癌 cell xenograft を用いた実験でその効果は再確認された。しかし、tumorgraft での薬剤集積および抗腫瘍効果に対する上乗せ効果は cell xenograft と比較して限定的であり、このペプチドと既存抗がん剤の併用薬物療法を臨床応用するためには更なる改善の余地があることが示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、ヒト膵癌組織を組織ブロックのままマウスに移植することにより、ヒトの癌組織により近いモデルを確立し、膵癌の薬物療法の評価を行っている。医療と密接に繋がった基礎研究で、個別化医療に向けた評価系としても優れたモデルを開発している。

平成 25 年 1 月 8 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。