

氏名（本籍）	宮本 良一
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第 7456 号
学位授与年月	平成 27 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	Hyperthermia improves anticancer effect of Cetuximab in pancreatic cancer mouse model (膵癌マウス皮下腫瘍モデルにおける温熱付加での Cetuximab の抗腫瘍効果増強の検討)
主査	筑波大学教授 医学博士 谷中 昭典
副査	筑波大学准教授 博士（医学） 宮崎 淳
副査	筑波大学准教授 博士（医学） 松本 光司
副査	筑波大学助教 博士（理学） 山下 年晴

論文の内容の要旨

(目的)

膵癌は診断時には半数以上が進行期で、手術単独で根治困難である。膵癌の抗癌治療薬は塩酸 Gemcitabine が標準薬であるが、その効果は不十分である。新規薬剤の分子標的薬で、膵癌細胞で高発現の上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR) が標的の治療薬 (抗 EGFR 抗体薬: Cetuximab) が研究されてきたが、その抗腫瘍効果は限定的であった。その理由は、腫瘍内血管の構造的未熟による薬剤運搬の低効率と、膵癌組織に特徴的な激しい間質の増生に阻まれ、癌細胞まで到達する薬剤の割合が少ない事と考えた。そこで、我々は腫瘍組織の加温で薬剤の癌細胞への送達を改善可能な温熱療法に注目した。温熱療法は、1970 年代に温熱付加と薬剤投与の併用療法が発表され、膵癌に関しても、塩酸 gemcitabine と放射線治療に温熱療法を組み合わせた結果が報告されている。しかしながら、cetuximab をはじめ分子標的抗体薬と温熱療法を組み合わせた報告は認めなかった。以上の背景に基づき、EGF 受容体を標的とする分子標的治療薬 cetuximab の膵癌に対する抗腫瘍効果を向上させる手段としての温熱療法の付加効果、及びその機序について基礎的に検討した。

(対象と方法)

ヒト膵癌細胞株である MIAPaCa-2、BxPC-3、Capan-1、及びヒト膵癌組織を免疫不全マウスに皮下

移植した腫瘍片移植モデル (Ope-xenograft) を用いて、温熱付加による cetuximab の抗腫瘍効果について、以下の指標を測定することにより検討した。①腫瘍体積の経時的変化、②Cetuximab の腫瘍内集積量の経時的変化。また温熱療法抗腫瘍効果増強作用のメカニズムを解明するために、温熱刺激による腫瘍内組織の Hsp70、及び EGFR 発現、及び腫瘍内血管数の変化を、抗 Hsp70 抗体、抗 EGFR 抗体、抗 CD31 抗体による免疫染色を用いて検討した。

(結果)

1. Capan-1、BxPC-3、Ope-xenograft 群で温熱付加の抗腫瘍効果の増強を認めた。MIAPaCa-2 群は薬剤単独で抗腫瘍効果を認め、温熱付加の上乗せ効果は認めなかった。
2. Capan-1、BxPC-3、Ope-xenograft 群で温熱付加の腫瘍の薬剤集積量の増強を確認した。Capan-1 群で最大で 5 倍の薬剤集積量の増強を認めた。MIAPaCa-2 群の薬剤集積量は既に 25°C で高値で、温熱付加の上乗せ効果は認めなかった。
3. Capan-1 群において、25°C、37°C の群と比較して、41°C の群で Hsp70 の発現の増強を認めた。EGFR でも同様に、41°C の群で 25°C、37°C と比較して EGFR の発現増強を認めた。
4. 25°C の治療群と比較し、41°C の治療群で、腫瘍血管数の減少を認めた。

(考察)

癌間質量の豊富な Capan-1、BxPC-3 群、Ope-xenograft 群では、温熱付加により抗腫瘍効果の増強が認められ、その増強効果は cetuximab の腫瘍集積量の増強によることが示唆された。また、その機序として、温熱付加による薬剤送達の増加、cetuximab と EGFR との抗原抗体反応の親和性の亢進、Hsp70、EGFR 発現増大、腫瘍血管の減少等が関与する可能性が示唆された。本研究で得られた知見については、今後、臨床研究で検討する必要がある。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究は、in vitro、及び in vivo の実験系を用いて cetuximab と温熱療法を併用により膵癌での抗腫瘍効果の増大を確認した。更に温熱付加により cetuximab の腫瘍集積量の増強効果を明らかにした。さらにその機序として cetuximab の送達性増強、Hsp70、EGFR 発現の増大、腫瘍血管の抑制等の可能性を示唆した点で有意義な研究である。本研究では癌に対する温熱療法に関してこれまでの知見に基づき新しい作業仮説を立て、科学的な手法で検討がなされており、得られた成績の解釈についても的確、詳細な考察がされている。今後、この仮説が臨床において実証されるか否か、膵癌患者を対象とした臨床研究の成果が大いに期待される場所である。

平成 26 年 12 月 19 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) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。