

(様式4)

学位論文の内容の要旨

() 印

(学位論文のタイトル)

Investigation into metastatic processes and the therapeutic effects of gemcitabine on human pancreatic cancer using an orthotopic SUIT-2 pancreatic cancer mouse model

(SUIT-2膵癌同所移植マウスモデルの進展解析及び、ゲムシタビンの治療効果)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

膵癌患者の予後は依然として不良であり、新たな抗がん薬の開発が急務となっている。これを実現するためには、正確に薬物の効果を評価する前臨床試験動物モデルが不可欠である。本研究では、これに資するヒト膵癌病態を正しく反映する膵癌マウス同所移植モデルの構築を目的とした。

6週齢メスBalb/c nu/nuマウスを用い、ヒト膵癌細胞株Capan-1ならびにSUIT-2を膵臓尾部に移植、72日間その生死について観察し、試験終了日に生存しているマウスを病理解剖した(各細胞株n=8)。Capan-1細胞移植マウスでは、移植部位にのみ腫瘍が存在する無転移マウスが全体の50%を占め、試験期間72日間での死亡は、観察されなかった。一方、SUIT-2細胞移植マウスでは、高頻度に腹膜播種、肝転移、肺転移、血管内やリンパ節への転移、血性腹水が確認され、生存日数は中央値で46.5日となり、72日間で全てのマウスが死亡した。このことから、SUIT-2細胞移植マウスに焦点を絞り、経時的に移植後3, 7, 14日目に、腫瘍の生着、転移を検討した(n=10)。SUIT-2移植マウスでは、移植後7日目に脾臓や腸間膜などの腹腔臓器に播種が認められ、14日目には肝臓転移を認めた。

SUIT-2細胞移植マウスの治療評価モデルとしての有用性、前臨床試験での応用の可能性が示唆されたため、モデルバリデーション実験を行った。既存薬のゲムシタビン(240mg/kg)を移植後7日目あるいは14日目から、週1回のレジメンで投与し、生存期間を検討したところ、溶媒投与群に比しゲムシタビン投与群で有意な生存期間の延長が認められた(P=0.0135, P=0.0017)。一方で、試験終了日(移植後100日目)の生存マウスを剖検した結果、生存期間の延長がみられたゲムシタビン投与群においても、膵臓、脾臓、腸間膜、肝臓に転移巣が確認された。

SUIT-2膵癌同所移植モデルにおいて、腹膜播種、肝転移、肺転移など全身性の転移が見られて死亡に至る点、また、ゲムシタビン投与により生存期間の延長がみられるものの、生存個体において、腹膜播種、肝転移、肺転移が観察され、薬効が限定的である点など、同マウスモデルは、実際の臨床症状をより適切に反映しうるモデルと考えられた。

SUIT-2同所性膵癌マウスモデルは、Capan-1モデルと比較して、膵臓外浸潤、腹腔内播種および血行性の遠隔転移を伴う点から、ヒト膵癌の病態と類似しており、膵癌の病態模擬モデルとして、また、新規抗がん薬の治療効果の評価系として応用可能であることが示唆された。

本移植モデルは、膵癌に対する新規抗がん薬の薬剤評価に有用であり、ヒト膵癌に有効な新規薬剤の創出に寄与するものと考えられる。