

## (様式6-A) A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

樋口 珠 美 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 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)  
 Oncology Letters 15(3) : 3091 ~3099, 2018  
 Tamami Higuchi, Takehiko Yokobori, Tomoharu Naito, Chihaya Kakinuma, Shinji Hagiwara, Masahiko Nishiyama, Takayuki Asao

## 論文の要旨及び判定理由

膵癌患者の予後は悪く、新薬の開発が急務である。そのためには、前臨床試験において、薬物有効性を評価する適切なモデルが不可欠である。著者らは、ヒト膵癌病態を正確に模擬し、前臨床試験に使用可能な、膵癌マウス同所移植モデルの構築を試みた。

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たところ（各細胞株n=8）、Capan-1細胞移植マウスでは、移植部位の膵臓に腫瘍が局限する個体が全移植マウスの50%となり、試験期間72日間で死亡例は、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、移植後3, 7, 14 日目に解剖して、腫瘍の生着、転移を経時的に検討したところ（n=10）、SUIT-2移植マウスにおいて、移植7日目に脾臓や腸間膜など腹腔臓器に播種が、14日目には肝臓で転移巣が認められた。

SUIT-2細胞移植マウスの前臨床試験への使用可能性を検討するため、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、溶媒投与群と比し、ゲムシタビン投与群で有意な生存期間延長効果が認められた（ $P=0.0135$ ,  $P=0.0017$ ）。一方で、試験終了日（移植後100日目）の生存マウスを観察した結果、ゲムシタビン投与群においても膵臓、脾臓、腸間膜、肝臓に転移巣が存在することが明らかとなった。

SUIT-2膵癌同所移植モデルは、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延長がみられるものの、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から、より正確に実際の臨床症状を反映しうるものと考えられた。

以上の結果は、SUIT-2同所性膵癌マウスモデルが、Capan-1モデルと比較し、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有用である可能性を示唆するもので、ヒト膵癌に有効な新規薬剤の創出に寄与する有意義な研究と認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（平成31年2月14日）

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 病理診断学分野担任	小山 徹也	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 肝胆膵外科学分野担任	調 憲	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 病態病理学分野担任	横尾 英明	印

参考論文

1. FF-10502, an Antimetabolite with Novel Activity on Dormant Cells, Is Superior to Gemcitabine for Targeting Pancreatic Cancer Cells
2. Dedifferentiated retroperitoneal liposarcoma spontaneously occurring in an aged SD rat

（様式6, 2頁目）

最終試験の結果の要旨

膵癌の進展様式に関するマウスモデルとヒトにおける類似点と相違点について  
および前臨床試験への展開と課題について  
試問し満足すべき解答を得た。

（平成31年2月14日）

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科）  
病態腫瘍薬理学分野担任

西 山 正 彦 印

群馬大学教授（医学系研究科）  
肝胆膵外科学分野担任

調 憲 印

試験科目

主専攻分野 病態腫瘍薬理学 A

副専攻分野 肝胆膵外科学 A