




## 学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 号	氏 名	平林 康宏
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	梶原久司 	
	副査氏名	横山繁生 	
	副査氏名	山下真一 	
<p><b>論文題目</b>  Port-site metastasis after CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum: role of adhesion molecules and prevention with anti-adhesion molecules.  (炭酸ガス気腹後の創転移における接着分子の役割と抗接着分子を用いた創転移阻止について)</p> <p><b>論文掲載誌名</b>  Surgical Endoscopy</p> <p><b>論文要旨</b>  癌患者の腹腔鏡下手術後の創転移の形成における接着分子の役割を明らかにするため、マウス気腹モデルを用いて、細胞外マトリックス分子に対する抗体やその接着活性部位のArg-Gly-Asp (RGD) ペプチドを使って創転移の阻害実験を行った。  雌性 BALB/c マウス(n=130)を用いた気腹モデルで実験を行った。ヒト胃癌細胞株(MKN45)5 x 10<sup>5</sup>個を腹腔内へ注入し炭酸ガス気腹を行い、細胞外マトリックス蛋白に対する抗体あるいは接着活性を示すペプチドを5日間腹腔内へ投与し、気腹3週間後に創転移の頻度と重量を調べた。実験1では、ヒアルロン酸添加の有無において抗インテグリン抗体、抗 CD44 抗体を使用しての阻害実験を、また実験2ではそれら接着蛋白の活性部位である Arg-Gly-Asp-Ser (RGDS) および pseudo-RGD sequence peptide (FC-336)を用いた競合阻害実験を行った。  1) 抗体を用いた阻害実験(ヒアルロン酸の添加なし)において、抗インテグリン抗体を用いたグループは、コントロール群に比べ、有意に創転移の重量が減少した。しかし、創転移の発生頻度に有意差はなかった。ヒアルロン酸を添加した同様の実験では、抗インテグリン抗体、抗 CD44 抗体を用いたグループにおいて、有意な創転移の頻度と総重量の減少を認めた。  2) RGDペプチド、pseudo-peptide (FC-336)を用いた創転移阻害実験では濃度依存性に創転移頻度と創転移重量が減少した。  腹腔内への抗インテグリン抗体や抗CD44抗体、さらにはその活性部位であるRGD peptide や pseudo-RGD sequence peptide (FC-336) の注入により創転移の形成が阻害された。腹腔鏡下癌手術後の創転移の形成に細胞接着分子のIntegrinと CD44 が重要な役割を果たしていることが示唆される。  本論文は、癌患者の腹腔鏡下手術において、頻度は少ないものの問題となるport-site metastasisの発生機序を、接着因子に着目して解明しようとするものであり、また、FC-336がport-site metastasisを著明に抑制したことで、その治療応用も期待されることから、審査委員の合議により学位論文に値するものであると判定された。</p>			

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 平林 康宏

## 論 文 題 目

Port-site metastasis after CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum: role of adhesion molecules and prevention with anti-adhesion molecules

(炭酸ガス気腹後の創転移における接着分子の役割と抗接着分子を用いた創転移阻止について)

## 要 旨

## 【緒言】

腹腔鏡を用いた癌手術において創転移が問題となっている。創転移の形成における接着分子の役割を明らかにするため、マウス気腹モデルを用いて、細胞外マトリックス分子に対する抗体やその接着活性部位の Arg-Gly-Asp (RGD) ペプチドを使って創転移の阻害実験を行った。

## 【対象と方法】

雌性 BALB/c マウス (n=130) を用いた気腹モデルで実験を行った。ヒト胃癌細胞株 (MKN45) 5 x10<sup>5</sup> 個を腹腔内へ注入し炭酸ガス気腹を行った。細胞外マトリックス蛋白に対する抗体あるいは接着活性を示すペプチドを5日間腹腔内へ投与し、気腹3週間後に創転移の頻度と重量を調べた。実験1では、ヒアルロン酸添加の有無において抗インテグリン抗体、抗 CD44 抗体を

使用しての阻害実験を、また実験 2 ではそれら接着蛋白の活性部位である Arg-Gly-Asp-Ser (RGDS) および pseudo-RGD sequence peptide (FC-336) を用いた競合阻害実験を行った。

### 【結果】

(1) 抗体を用いた阻害実験 (ヒアルロン酸の添加なし) において、抗インテグリン抗体を用いたグループは、コントロール群に比べ、有意に創転移の重量が減少した (コントロール vs. anti-integrin:  $8.8 \pm 7.1$  vs.  $3.6 \pm 4.5$  mg;  $p < 0.05$ )。しかし、創転移の発生頻度に有意差はなかった。ヒアルロン酸を添加した同様の実験では、抗インテグリン抗体、抗 CD44 抗体を用いたグループにおいて、有意な創転移の頻度と総重量の減少を認めた。(コントロール vs. anti-integrin, and anti-CD44: 95% and  $8.5 \pm 7.2$  mg vs. 50% and  $3.1 \pm 4.3$  mg, and 55% and  $3.3 \pm 5.1$  mg,  $p < 0.05$ )

(2) RGD ペプチド、pseudo-peptide (FC-336) を用いた創転移阻害実験では濃度依存性に創転移頻度と創転移重量が減少した。

### 【考察及び結語】

腹腔内への抗インテグリン抗体や抗 CD44 抗体、さらにはその活性部位である RGD peptide や pseudo-RGD sequence peptide (FC-336) の注入により創転移の形成が阻害された。腹腔鏡下癌手術後の創転移の形成に細胞接着分子の Integrin と CD44 が重要な役割を果たしていると思われる。