




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 号	氏 名	二宮 繁生
審 査 委 員 会 委 員		主査氏名	白尾 国昭 
		副査氏名	岸田 哲子 
		副査氏名	加島 健司 

論文題目 : Effect of bevacizumab, a humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor, on peritoneal metastasis of MKN-45P human gastric cancer in mice

論文掲載誌名 : Journal of Surgical Research

論文要旨: <緒言>ベバシズマブは、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) に対するヒトモノクローナル抗体であり、米国で初めて承認された血管新生阻害剤である。現在のところ、大腸癌、乳癌、肺癌などの固形癌に対し抗腫瘍効果を示すことが明らかになっているが、胃癌、特に腹膜播種を伴った進行再発胃癌に対するベバシズマブの有用性に関する報告はない。<目的>腹膜播種を伴った胃癌に対するベバシズマブの抗腫瘍効果を動物実験で明らかにすることを目的とする。<材料と方法>1). 胃癌細胞株4種 (NCI-N87, MLN-45, MKN-45P, Kato-III) の VEGF mRNA 再現を Real-time PCR 法で比較する。2). 6週齢 BALB/c ノードマウス (n=20) の腹腔内に低分化型胃癌細胞株 MKN-45P (5×10^6 個/匹) を接種後、ベバシズマブ群 (腫瘍腹腔内接種後5日目より 0.1mg/100 μ l のベバシズマブを連日10日間腹腔内投与)、対照群 (100 μ l の PBS を投与) の2群に分類し、腫瘍接種後18日目の腹囲、腹水量、腹膜播種結節個数、総腹膜播種結節重量を2群間で比較する。3). 免疫組織化学染色 (CD31) にて、犠死後の腹膜播種結節の血管密度を両群間で比較する。<結果>1). 高分化型胃癌細胞株である NCI-N87 は、低分化胃癌細胞株である MKN-45, MKN-45P, Kato-III と比べ、有意に VEGF mRNA の発現が低かった。2). 腫瘍腹腔内接種後18日目のマウスの腹囲はベバシズマブ群で有意に小さく、腹水量は有意に少なかった。また両群間の腹膜播種総結節個数は有意差を認めなかったものの、総腹膜播種結節重量はベバシズマブ群で有意に軽かった。3). 腹膜播種結節の血管密度は、ベバシズマブ群で有意に低かった。<考察>本研究により、ベバシズマブの腹腔内投与による、胃癌腹膜播種の増殖抑制効果と腹水減少効果を示した。この効果はベバシズマブが腫瘍の血管内皮細胞の増殖と腫瘍血管新生を抑制したことによるものと考えられた。一方、ベバシズマブによる腹水減少効果は血管透過性の抑制によるものと考えられた。<結語>低分化型胃癌細胞株 MKN-45P を用いたマウス胃癌腹膜播種モデルにおいて、ベバシズマブは腹膜播種の増殖と腹水の産生を抑制した。ベバシズマブは、腹膜播種を伴う胃癌の治療薬として期待される。

以上、本研究は、ベバシズマブの効果を低分化型胃癌細胞株 MKN-45P を用いたマウス胃癌腹膜播種モデルにおいて初めて明らかにした意義ある研究である。審査委員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。

学 位 論 文 要 旨

氏名 二宮 繁生

論 文 題 目

Effect of bevacizumab, a humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor, on peritoneal metastasis of MKN-45P human gastric cancer in mice.

(MKN-45P を用いたマウス胃癌腹膜播種モデルにおける、血管内皮増殖因子に対する、ヒト化モノクローナル抗体、bevacizumab の効果)

要 旨

(緒言) ベバシズマブは、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) に対するヒト化モノクローナル抗体であり、米国で初めて承認された血管新生阻害剤である。現在までの臨床試験により、ベバシズマブは大腸癌、乳癌、肺癌などの固形癌に対し抗腫瘍効果を示すことが明らかになった。しかしながら、胃癌、特に腹膜播種を伴った進行再発胃癌に対するベバシズマブの有用性に関する報告はない。

(目的) 腹膜播種を伴った胃癌に対するベバシズマブの抗腫瘍効果を動物実験で明らかにすることを目的とする。

(材料と方法) 1) 胃癌細胞株4種 (NCI-N87, MKN-45, MKN-45P, Kato-III) の VEGF mRNA 発現を Real-time PCR 法で比較する。2) 6週齢 BALB/c ノードマウス (n=20) の腹腔内に低分化型胃癌

細胞株 MKN-45P (5×10^6 個/匹) を接種後、ベバシズマブ群 (腫瘍腹腔内接種後 5 日目より $0.1 \text{ mg}/100 \mu\text{l}$ のベバシズマブを連日 10 日間腹腔内投与)、対照群 ($100 \mu\text{l}$ の PBS を投与) の 2 群に分類し、腫瘍接種後 18 日目の腹囲、腹水量、腹膜播種結節個数、総腹膜播種結節重量を 2 群間で比較する。3) 免疫組織化学染色 (CD31) にて、犠死後の腹膜播種結節の血管密度を両群間で比較する。

(結果) 1) 高分化型胃癌細胞株である NCI-N87 は、低分化胃癌細胞株である MKN-45, MKN-45P, Kato-III と比べ、有意に VEGF mRNA の発現が低かった。2) 腫瘍腹腔内接種後 18 日目のマウスの腹囲はベバシズマブ群で有意に小さく ($p < 0.01$)、腹水量は有意に少なかった ($p < 0.001$)。また両群間の腹膜播種結節個数は有意差を認めなかったものの、総腹膜播種結節重量はベバシズマブ群で有意に軽かった ($p < 0.01$)。3) 腹膜播種結節の血管密度は、ベバシズマブ群で有意に低かった ($p < 0.001$)。

(考察) 本研究により、ベバシズマブの腹腔内投与による、胃癌腹膜播種の増殖抑制効果と腹水減少効果を示した。腹膜播種の増殖抑制効果は CD31 を用いた免疫組織化学染色の結果からも示されるように、ベバシズマブが腫瘍の血管内皮細胞の増殖と腫瘍血管新生を抑制したことに起因するものと考えられる。一方、VEGF は vascular permeability factor (VPF) とも呼ばれており、ベバシズマブによる腹水減少効果は血管透過性の抑制によるものと考えられた。

(結語) 低分化型胃癌細胞株 MKN-45P を用いたマウス胃癌腹膜播種モデルにおいて、ベバシズマブは腹膜播種の増殖と腹水の産生を抑制した。ベバシズマブは、腹膜播種を伴う胃癌の治療薬として期待される。