

琉球大学学術リポジトリ

患者由来子宮頸癌異種移植モデルを用いた抗がん剤候補の検証

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学 公開日: 2017-05-11 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 浦添, 千晶, Urasoe, Chiaki メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/36586

(別紙様式第 7 号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	浦添 千晶
論文審査委員	審査日	平成 29 年 2 月 28 日	
	主査教授	西 巻 正 	
	副査教授	山 本 秀 幸 	
	副査教授	榎 田 真 一郎 	
(論 文 題 目)			
Evaluation of candidate therapies using a patient-derived cervical cancer xenograft model (患者由来子宮頸癌異種移植モデルを用いた抗がん剤候補の検証)			
(論文審査結果の要旨)			
1. 研究に至る背景と目的 抗がん剤の前臨床試験モデルとして患者由来異種移植モデル (以下 PDX) があるが、PDX の樹立は子宮頸癌では困難で広く普及してはいない。著者らは、複数薬剤の評価における汎用性を検討する目的で PDX を樹立し、承認薬以外の複数の既存の候補薬剤の効果を検証した。			
2. 研究内容 患者は、未治療のステージ IB1 期、かつ腫瘍径 2 cm 以下の広汎子宮全摘術症例に限定した。癌組織は病理診断に影響せぬよう採取し、迅速洗浄細切後、SCID マウスの皮下に移植した。扁平上皮癌 4 例、腺癌 3 例、腺扁平上皮癌 1 例のうち、扁平上皮癌 1 例で初代 PDX 生着がみられ、その継代・増産でモデルラインを樹立した。感染 HPV は L1 領域の塩基配列から 16 型と同定した。また、HPV E7 遺伝子活動性指標としての p16 ^{INK4a} の蓄積が、継代後 PDX でも患者腫瘍と同様に免疫組織学的に確認された。さらに、継代後 PDX の癌細胞形態や組織構築も患者腫瘍に類似していた。 次に、PDX の汎用性の検討には、疎水性、作用機序や投与方法の異なる 3 薬剤を 24 日間使用した。第一のゲムシタピンは、親水性のヌクレオシド誘導体であり、腹腔内投与で用量および時間依存的に腫瘍成長曲線を下方偏移させ、8 日目以降の成長阻害や著しい退縮に導いた。第二のセディラニブは、経口投与の血管内皮増殖因子受容体の阻害剤であるが、界面活性剤を用いた経口投与で 8 日目以降の腫瘍成長阻害、16 日目以降の縮小、24 日目には初日サイズまでの退縮に導いた。一方、第三のサリノマイシンは、疎水性の cancer stem cell 阻害剤であり、DMSO に溶解して腹腔内投与したが、腫瘍成長阻害傾向は統計学的には有意でなかった。さらに、サリノマイシンによる低用量ゲムシタピン作用の増強傾向も有意ではなかった。			
3. 研究の意義と学術的水準 他の子宮頸癌 PDX 研究と異なる本研究の意義は、単一 PDX でも複数クラスの薬剤を評価し得る汎用性を確認した点と、ゲムシタピンのように治療抵抗患者群の試験で否定された薬剤でも、比較的早期の未治療癌 PDX では再考を示唆する知見が得られる可能性を示した点である。 癌の薬物療法では、分子生物学的プロファイルに応じた最適な分子標的薬の選択が今後の課題である。各プロファイル患者群の代理 PDX 群を用いた複数薬剤の評価と最適薬剤の絞り込みは、臨床試験効率化の参考情報として有用である。本研究は子宮頸癌 PDX にもそのような利用価値を示唆する高水準の研究と考えられる。			
以上により、本論文は学位授与に値するものであると判断した。			

- 備考 1 用紙の規格は、A 4 とし縦にして左横書きとすること。
2 要旨は 800 字～1200 字以内にまとめること。
3 *印は記入しないこと。