

## 琉球大学学術リポジトリ




Trabectedin arrests a doxorubicin-resistant PDGFRA-activated liposarcoma patientderived orthotopic xenograft (PDOX) nude mouse model

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学 公開日: 2019-04-11 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 喜友名, 翼 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/44127">http://hdl.handle.net/20.500.12000/44127</a>

平成31年 2月5日

(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	喜友名 翼
論文審査委員	審査日	平成31年 1月 31日	
	主査教授	加留部 謙之輔 	
	副査教授	岸本 英博 	
	副査教授	杜田 真一郎 	
(論文題目)			
<p>Trabectedin arrests a doxorubicin-resistant PDGFRA-activated liposarcoma patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude mouse model            (ドキシソルビシン耐性及び PDGFRA 活性を有する脂肪肉腫の患者由来同所異種移植 (PDOX) ヌードマウスモデルにおけるトラベクテジンの抗腫瘍効果)</p> <p>(論文審査結果の要旨)            上記論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準等につき慎重かつ公正に検討し、以下のような審査結果を得た。</p> <p>1. 研究に至る背景と目的</p> <p>【背景】            脂肪肉腫の中でも稀少な多形型脂肪肉腫 (PLPS) は悪性度の高い亜型であり、軟部肉腫の標準治療薬であるドキシソルビシン (DOX) に抵抗性を有する。トラベクテジン (TRAB) は、微小管阻害作用をもつ抗癌剤で、軟部肉腫で無増悪生存期間を改善したことが報告されている。</p> <p>Patient-derived orthotopic xenograft (患者由来同所異種移植マウスモデル: PDOX モデル) は皮下移植モデル (patient-derived xenograft: PDX モデル) に比べて、腫瘍発生部位に移植するため腫瘍の微小環境が維持され、実際の患者病態をより反映するモデルである。これまでマウスモデルにおいて PLPS に対する有効性は涉猟しうる限りでは報告されていない。</p> <p>【目的】            PLPS PDOX モデルを用いて、軟部肉腫の標準治療薬である DOX と新規薬剤 TRAB の治療効果を比較検討した。</p> <p>2. 研究内容</p> <p>【材料と方法】            68 歳男性の PDGFRA 変異を有する再発 PLPS の新鮮切除腫瘍を患者の発生部位と同一の大腿二頭筋内に移植し、PDOX モデルを作成した。</p> <p>PDOX モデル作成 2 週後に腫瘍体積が 50mm<sup>3</sup> 以上に増大した時点で、1: 対照群、2: DOX 群、3: TRAB 群の 3 群に割り付けた。対象群は無治療とし、DOX は 3mg/kg、TRAB は 0.15mg/kg を 1 週間隔で 2 回静注投与した。治療開始から 15 日でマウスは sacrifice され、腫瘍は病理学的評価のために切除・摘出された。</p>			

### 【結果】

治療終了後、DOX 群に比べ TRAB 群は腫瘍増大抑制効果を示した。各群のマウスの体重は治療前後において有意な差は認めなかった。病理組織学検討では、患者腫瘍組織と同様に lipoblast を伴う多形肉腫様所見を認めた。TRAB 群においてのみ腫瘍内に壊死巣を認めた。

### 【考察及び結語】

PLPS-PDOX は DOX に抵抗性を示し、これまでの臨床報告と合致するものであった一方、TRAB には感受性を示した。

この PDOX モデルを使用することで、患者毎に有効または無効な薬剤の鑑別が特異的に行える可能性があり、また PLPS のように稀少で第一選択薬の確立が難しい腫瘍においても、PDOX モデルを用いた薬剤感受性試験が有効となる可能性を示唆した。

### 3. 研究成果の意義と学術的水準

PDOX モデルを使用することにより、患者病態に近い状態で薬剤感受性実験を行うことの意義は大きく、稀少な腫瘍への治療法の開発につながる可能性がある。臨床の現場において、患者の再発時の薬剤選択に寄与することも可能となる。

本研究は整形外科領域のみならず悪性腫瘍の分野において重要な基礎研究であり、国際的にも高く評価されるものであると判断される。

以上より、本論文は学位授与に十分値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4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。