


(別紙様式第3号)

医研第292号

論 文 要 旨

論 文 題 目

Midkine as a novel target for antibody therapy in osteosarcoma  
(骨肉腫における抗体療法の新しい標的としてのミッドカイン)

氏名 前原博樹 

(直筆)

## 論文要旨

### [目的]

腫瘍増殖因子であるミッドカインは、消化器癌、肺癌、肝癌など多くの腫瘍で発現増強が認められ、近年、予後因子としても注目されている。しかしながら、骨肉腫においては全く検討されていない。そこで我々は、骨肉腫におけるミッドカイン発現と予後との関連、腫瘍マーカーとしての可能性、作用阻害による治療薬開発の可能性を検討することを目的とした。

### [方法]

1997年より当科にて治療した骨肉腫症例中7例、および4細胞株9N2、3N1、Saos-2、NOS-1について検討した。症例は男性6例、女性1例で観察期間は27-79ヵ月(平均47.6ヵ月)であった。ISOLSの病期分類では、1例のみIIA、その他6例はIIBであった。予後は3例がCDF、4例がDODであった。

生検時に採取された腫瘍組織、および細胞株を培養し、RNAを採取、RT-PCRにてミッドカインの発現を半定量化し検討した。予後との関連を肺転移の有無、腫瘍の大きさ、血性ALP値、骨シンチの集積程度、ミッドカイン発現量についてKaplan-Meier法、ログランク検定を用いて検討した。また、ミッドカイン抗体を用い、腫瘍細胞増殖に与える影響をMTS法(テトラゾリウム化合物を用いた比色定量法)にて検討した。

### [結果と考察]

腫瘍の大きさ、血性ALP値、骨シンチ集積度と予後には関連を認めなかったが、肺転移の有無、ミッドカイン発現量において関連を認めた。ミッドカイン低発現群(3症例)に比べて、高発現群(4症例)では、有意に生存率の低下が認められた( $p < 0.05$ )。以上よりミッドカインが骨肉腫の予後予測マーカーとなりうる可能性が示唆された。

また、ミッドカインは、4細胞株においても高い発現を示したが、抗ミッドカイン抗体は、濃度依存性に細胞増殖抑制効果を示した。これはミッドカインが骨肉腫の増殖に大きく関わっていることを示すと同時に、抗ミッドカイン作用による骨肉腫治療薬開発の可能性を示唆すると考えられた。

平成19年7月2日

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	* 課程博 論文博	第 号	氏名	前原 博樹
論文審査委員	審査日	平成19年7月2日		審 査 印 票
	主査教授	吉見 直己		
	副査教授	苅谷 研一		
	副査教授	青木 陽一		

(論文題目)

Midkine as a novel target for antibody therapy in osteosarcoma  
(骨肉腫における抗体療法の新しい標的としてのミッドカイン)

(論文審査結果の要旨)

上記の論文に関して、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。

1. 研究の背景と目的

腫瘍増殖因子であるミッドカインは、消化器癌、肺癌、肝癌など多くの腫瘍で発現増強が認められ、近年、予後因子としても注目されている。しかしながら、骨肉腫においては全く検討されていない。本研究の目的は、骨肉腫におけるミッドカイン発現と予後との関連、腫瘍マーカーとしての可能性、作用阻害による治療薬開発の可能性を検討することである。

2. 研究内容

1997年より著者等は、琉球大学附属病院整形外科にて治療した骨肉腫症例中7例、および4細胞株9N2、3N1、Saos-2、NOS-1について検討した。

症例は男性6例、女性1例で観察期間は27-79ヵ月(平均47.6ヵ月)であった。

International Symposium on Limb Salvageの病期分類では、1例のみIIA、その他6例はIIBであった。予後は3例がcontinuous disease free、4例がdead of diseaseであった。

生検時に採取された腫瘍組織、および細胞株を培養し、RNAを採取、RT-PCRにてミッドカイン

の発現を半定量化し検討した。予後との関連を肺転移の有無、腫瘍の大きさ、血性ALP値、骨シンチの集積程度、ミッドカイン発現量についてKaplan-Meier法、ログランク検定を用いて検討した。また、ミッドカイン抗体を用い、腫瘍細胞増殖に与える影響をMTS法（テトラゾリウム化合物を用いた比色定量法）にて検討した。

その結果、腫瘍の大きさ、血性ALP値、骨シンチ集積度と予後には関連を認めなかったが、ミッドカイン発現量において有意な関連を認めた。ミッドカイン低発現群(3症例)に比べて、高発現群(4症例)では、有意に生存率の低下が認められた( $p < 0.05$ )。以上よりミッドカインが骨肉腫の予後予測マーカーとなりうる可能性が示唆された。

また、ミッドカインは、4細胞株においても高い発現を示したが、抗ミッドカイン抗体は、濃度依存性に細胞増殖抑制効果を示した。

### 3. 研究成果の意義と学術的水準

本研究は、ミッドカインが骨肉腫の増殖に大きく関わっていることを示すと同時に、抗ミッドカイン作用による骨肉腫治療薬開発の可能性を示唆すると考えられた。

従って、これからの骨肉腫の治療における重要な基礎的研究であり、その学術的意義は高いと考えられる。

以上により、本論文は学位授与に十分に値すると判断した。

- 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。