

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Targeting of Bone-Derived Insulin-Like Growth Factor-II by a Human Neutralizing Antibody Suppresses the Growth of Prostate Cancer Cells in a Human Bone Environment

(ヒト型中和抗体による骨由来 insulin-like growth factor-II の阻害は、ヒト骨環境における前立腺癌細胞の増殖を抑制する)

氏 名 木村 長一



【目的】進行した前立腺癌は高率かつ臓器特異的に骨へ転移する。骨環境で癌細胞は骨組織に含まれる増殖因子を利用し進展すると考えられている。ヒト骨において Insulin-like growth factor (IGF)-II は最も多く含まれる増殖因子である事が知られる。この事は、IGF-II がヒト骨環境での前立腺癌細胞の進展において重要な役割を果たしている可能性を示唆している。本研究は、ヒト骨環境での前立腺癌進展における IGF-II の役割を明らかにし、また前立腺癌骨転移の治療として IGF-II が標的になりうるかを示す事を目的とした。

【方法】前立腺癌骨転移モデル及びヒト型中和抗体 (m610) を用いて、IGF-II 抑制による抗腫瘍効果を検討した。手術時採取したヒト骨を NOD/SCID マウスに移植した。移植 4 週後にヒト前立腺癌細胞株 MDAPCa2b を移植骨へ接種し、m610 を 4 週間投与した。投与 4 週後に移植骨及びマウス血清を採取し、

組織学的解析及び血清 Prostate specific antigen (PSA)測定を行った。骨由来 IGF-II の重要性を示すために骨を移植しないモデルも作製し検討した。In vitro では、m610 が IGF-II により誘導される MDA PCa 2b の増殖及び IGF-II のレセプターである IGF-I receptor/insulin receptor と細胞内伝達因子である Akt のリン酸化を阻害するか検討した。

【結果】組織学的解析は、ヒト骨移植モデルにて m610 投与が骨組織中の MDA PCa 2b 腫瘍面積を有意に減少させる事を明らかにした。この結果と一致し、m610 投与群の血清 PSA 値も有意に減少していた。免疫組織学的解析は、m610 を投与した腫瘍は増殖期細胞を認識する Ki-67 の陽性率が有意に減少している事を明らかにした。一方、ヒト骨移植をしなかったモデルでは m610 は抗腫瘍効果を示さなかった。In vitro で、m610 が IGF-II により誘導される MDA PCa 2b の増殖及び

IGF-I receptor/insulin receptor と Akt の
りん酸化を阻害する事を確認した。

【考察】臨床研究は、IGF-II が前立腺癌を
含む種々の癌の進展に寄与している可能性
を示しているが、in vivo において IGF-II
抑制による抗腫瘍効果はほとんど明らかに
されていなかった。この理由は、ヒトと異な
りマウスでは生後 IGF-II 産生が減少するた
め、マウス組織環境での腫瘍進展におけるパ
ラクライン因子としての IGF-II の重要性を
検討する事は困難と考えられからである。本
実験は、IGF-II を豊富に含むヒト骨を移植
するモデルを用いる事で、IGF-II がヒト骨
環境での前立腺癌細胞の増殖にパラクライ
ン因子として重要な役割を果たす事を明ら
かにし、前立腺癌骨転移治療において有望な
標的である事を示唆した。

(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	木村 太一
論文審査委員	審査日	平成 23 年 12 月 15 日	
	主査教授	若見 直己	
	副査教授	金谷 文剛	印
	副査教授	鈴木 幹男	
(論文題目)			
<p>Targeting of Bone-Derived Insulin-Like Growth Factor-II by a Human Neutralizing Antibody Suppresses the Growth of Prostate Cancer Cells in a Human Bone Environment</p> <p>(ヒト型中和抗体による骨由来 insulin-like growth factor-II の阻害は、ヒト骨環境における前立腺癌細胞の増殖を抑制する)</p> <p>(論文審査結果の要旨)</p> <p>上記の論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究結果の意義と学術的水準について慎重に審査を行い、以下のような結果を得た。</p> <p><u>研究の背景と目的</u></p> <p>進行した前立腺癌は骨に高率かつ臓器特異的に転移する。しかし、現在、骨転移を有する進行期前立腺癌に対して行われる治療の効果は限られており、より効果的な治療法の開発が必要とされている。</p> <p>骨環境で癌細胞は骨に含まれる増殖因子を利用し進展すると考えられている。ヒト骨組織において insulin-like growth factor (IGF)-II は最も多く含まれる増殖因子である。しかし、これまで骨転移における IGF-II の役割は十分に解明されていなかった。本研究は、骨環境での前立腺癌細胞の成長における IGF-II の作用機序を明らかにする事、また骨転移治療として IGF-II が標的になりうるかを示す事を目的とした。</p> <p><u>材料と方法</u></p> <p>ヒト骨を移植し作製する前立腺癌骨転移モデル及びヒト型中和抗体(m610)を用いて、骨組織での前立腺癌細胞の成長における IGF-II 抑制効果を検討した。手術時採取したヒト骨を NOD/SCID マウスに移植した。移植 4 週後にヒト前立腺癌細胞株 MDAPCa2b を移植骨部に接種し、m610 を 4 週間投与した。投与 4 週後に移植骨を採取し、組織学的解析を行った。対照群として骨を移植しないモデルも作製し検討した。また、in vitro の実験において、m610 が IGF-II により誘導される MDA PCa 2b の増殖及び IGF-II のレセプターである IGF-I receptor/insulin receptor と細胞内伝達因子である Akt のリン酸化を阻害するかを、細胞増殖実験及び免疫沈降法を含むウェスタンブロット解析で検討した。</p> <p><u>結果</u></p> <p>ヒト骨移植モデルにおける組織学的解析において、m610 投与が骨組織中の MDA PCa 2b 腫瘍面積を有意に減少させる事を明らかにした。加えて、免疫組織学的検索で、m610 を投与した腫瘍は増殖期細胞を認識する Ki-67 の陽性率が有意に減少している事を明らかにし</p>			

た。一方、対照群であるヒト骨を移植しなかったモデルでの組織学的解析において、m610は抗腫瘍効果を示さなかった。In vitro 実験において、m610がIGF-IIにより誘導されるMDA PCa 2bの増殖及びIGF-I receptor/insulin receptorとAktのリン酸化を阻害する事を確認した。

研究成果の意義と学術的水準

本研究は、IGF-IIが骨環境における前立腺癌細胞の成長に重要な役割を果たす事をはじめて示した点で、前立腺癌の臓器特異的骨転移の機序の解明へ糸口を示しており、学術的に意義がある。また、本研究が示したヒト型中和抗体を利用した骨転移モデルでの抗腫瘍効果は、臨床応用という点からも国際的に高い水準を示している。

以上より、本研究は学位授与に十分に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。