The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Inhibition of Growth, Invasion, and Metastasis of Human Pancreatic Carcinoma Cells by NK4 in an Orthotopic Mouse Model
Author(s)	富岡, 大策
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45522
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【3】

氏　　名	富　岡　大　策（とみおか　だいさく）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　19097　号
学位授与年月日	平成 17 年 1 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学　位　論　文　名	Inhibition of Growth, Invasion, and Metastasis of Human Pancreatic Carcinoma Cells by NK4 in an Orthotopic Mouse Model **（膵臓癌の同所移植モデルを用いた NK4 による浸潤・転移・腫瘍血管新生抑制と延命効果）**
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　中村　敏一 （副査） 教　授　青笹　克之　　教　授　門田　守人

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目的　〕

浸潤・転移といった癌の悪性形質は癌患者の予後を決定する主たる要因であり、浸潤・転移を抑制することは実質的な癌の治癒率向上につながるものと期待される。申請者の所属する研究室では HGF（hepatocyte growth factor）が癌－間質相互作用のメディエーターとして様々な癌の浸潤・転移を強く促進する宿主因子であることを明らかにする一方、HGF-c-Met/HGF レセプター系をブロックすることが癌の浸潤・転移阻止につながるものと考え、HGF の分子内断片から HGF-c-Met 系に対するアンタゴニストとして NK4 を見いだした。さらに、NK4 は HGF アンタゴニスト活性と独立に、血管新生阻害作用をも有する２機能性分子であることが明らかとなった。NK4 のもつ２機能性はとりわけ膵臓癌に代表される、難治癌・悪性癌に対しても有効な制癌作用を発揮することが期待された。そこで本研究においては膵臓癌の同所移植モデルを用いて、NK4 の制癌効果について検討した。

〔　方法および成績　〕

ヒト膵臓癌細胞 SUIT-2 細胞をヌードマウスの膵臓に同所移植すると、14 日後には宿主膵臓組織への活発な浸潤が認められ、28 日後には腫瘍組織の著しい成長に加え、腹腔内への播種性転移、癌性腹水の貯留といった膵臓癌末期に特徴的な病態が認められた。そこで、膵臓癌移植後３日目からリコンビナント NK4（30 μg/日）を連日腹腔内に投与したところ、移植後 14 日目においては宿主膵臓組織への活発な癌細胞浸潤が強く抑制された。NK4 による癌の浸潤阻害は NK4 のもつ HGF アンタゴニスト作用に依存している。その後、28 日目においては癌の成長がコントロールの 39%に抑制されるとともに、腹腔内への播種性転移、癌性腹水の貯留が強く阻害された。このとき、腫瘍組織における癌細胞の増殖、アポトーシス、血管密度を定量した結果、増殖中の癌細胞数は NK4 投与によって変わらないものの、NK4 によって血管密度が抑制されることと一致してアポトーシスに至る癌細胞数が促進された。したがって、NK4 は腫瘍血管新生阻害を介して癌の成長抑制をもたらしたと考えられる。

ところで、一般に膵臓癌の早期発見は難しく、診断されたときにはすでに腹腔内や肝臓といった遠隔組織に転移が認められることも多い。そこで、膵臓癌の同所移植モデルにおいて、マウスの癌死は認められないものの膵臓癌の末

期の病態が出現する移植後24日目からNK4（30μg/日）を連日投与した。その結果、NK4投与により腹腔内への著しい播種性転移や癌細胞の腹膜内浸潤、ならびに癌性腹水の貯留は強力に抑制された。コントロールのマウスは移植後69日以内に全例死亡したのに対して、NK4による治療を施したマウスは70日を経過しても60%が生存し、膵臓癌末期からの投与においても強い生存促進効果が認められた。

〔　総括　〕

NK4は膵臓癌の浸潤・転移、ならびに腫瘍血管新生阻害を介した癌の成長を抑制するとともに、たとえ末期からの投与においても強い延命作用を発揮した。これらNK4の制癌作用はNK4のHGFアンタゴニスト作用ならびに血管新生阻害作用、両作用によって達成されたものと考えられる。近年、血管新生阻害剤は強い殺細胞作用に依存する従来の抗癌剤の難点を克服する新しい制癌剤として期待されているが、難治癌の活発な浸潤・転移能そのものを阻害することはできない。NK4は血管新生阻害作用によって癌の成長を抑制することに加え、癌細胞の浸潤・転移を同時に阻害することによって血管新生阻害のみを標的とする制癌剤を上回る制癌効果を発揮する。NK4は悪性腫瘍を良性腫瘍のごときに封じ込める制癌作用を発揮したことから、とりわけ膵臓癌に代表される浸潤・転移能の高い難治癌に対しても新しい制癌分子となることが期待される。

論文審査の結果の要旨

本研究において、ヒト膵臓癌の進展を再現することを目的として、膵臓同所移植モデルを作製し、NK4による制癌効果を検討した。NK4は癌の浸潤・転移に関与するHGFの作用をブロックすることで、膵臓癌の浸潤・転移を抑制した。これに加えてNK4は、HGFをはじめVEGFやbFGFなどの血管新生因子によって誘導される腫瘍血管新生を抑制し、その結果、癌の成長を阻害した。また、NK4は腹膜、横隔膜および腸間膜等の播種性転移ならびに癌性腹膜炎による腹水の貯留に対して抑制作用を示し、たとえ癌が進展した状態からの投与においても延命作用を発揮した。したがって、NK4が血管新生阻害作用によって癌の成長を抑制することに加え、癌細胞の浸潤・転移を同時に阻害することによって血管新生阻害のみを標的とする制癌剤を上回る制癌効果を発揮する。近年、血管新生阻害剤は強い殺細胞作用に依存する従来の抗癌剤の難点を克服する新しい制癌剤として期待されているが、難治癌の活発な浸潤・転移能そのものを阻害することはできない。本研究は、NK4が現在の治療困難な難治性の癌に対しても従来の治療法の難点を克服する、有効な効果を発揮できる極めて有望な治療法であることを証明した。以上により、富岡大策氏の論文は、博士の学位授与に値するものである。