OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	A novel therapeutic strategy with anti-CD9 antibody in gastric cancers
Author(s)	中本, 泰生
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54228
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

【10】

氏名	中本泰生（なかもとたいせい）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第　２３３１２　号
学位授与年月日	平成21年８月24日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科未来医療開発専攻
学位論文名	A novel therapeutic strategy with anti-CD9 antibody in gastric cancers （胃癌における抗CD9抗体を用いた新しい治療戦略）
論文審査委員	（主査） 教授　林　紀夫 （副査） 教授　川瀬　一郎　　教授　青笹　克之

論文内容の要旨

〔　目　的　〕

CD9は、tetraspanin family に属する4回膜貫通型の膜蛋白で、インテグリンやHB-EGFなどと複合体を形成し、コファクターとして細胞接着、遊走、転移、増殖、シグナル伝達などに関与する。しかし、腫瘍の発育・進展におけるCD9の役割についてはほとんど知られていない。これまで我々は、抗ヒトCD9抗体（ALB6）を投与することにより、ヒト胃癌細胞株や大腸癌細胞株においてアポトーシスを誘導することを明らかにした。そこで今回、我々は抗ヒトCD9抗体が胃癌担癌モデルにおいて抗腫瘍効果を有するかどうかについて検討した。

〔　方法ならびに成績　〕

先ず、胃癌細胞株であるMKN-28細胞をスキッドマウスに5×10^6個／体、皮下移植して担癌モデルを作成した（n=5）。次に、抗体投与群にはALB6を、コントロール群にはIgGをそれぞれ100μg/体/回ずつ、第１週に３回(Day1,4,7)静注して腫瘍体積を比較検討した。腫瘍体積(mm^3)の算出は腫瘍の幅の２乗×長径×0.52（Kuba Kら、Cancer Res 2000）を用いて行った。更に、BrdU及びTUNEL染色を用い腫瘍の増殖とアポトーシスに対する影響について検討した。各マウスからそれぞれ３つ切片をつくり、無作為に５視野を選び、BrdU陽性細胞をカウントし、腫瘍細胞数に対するBrdU陽性細胞率を算出した。TUNEL染色についてもBrdUと同様に各マウスから３つ切片をつくり、無作為に５視野を選び、TUNEL陽性細胞をカウントし、腫瘍細胞数に対するTUNEL陽性細胞率を算出した。また、CD34免疫染色を行い血管新生についての比較検討を行った。CD34陽性細胞領域の面積は1切片から１５視野を選び算出した。ALB6投与群はコントロール群と比較してALB6投与終了後29日目に腫瘍体積は有意に減少していた(1682±683 mm^3 vs. 4507±1012 mm^3 ； P=0.049)。そしてALB6投与群では、BrdU陽性細胞数は有意に減少していた(10.9±1.1 % vs. 17.2±1.4% ; P=0.009)。さらにALB6投与群では、TUNEL陽性細胞数は有意に増加していた(1.98±0.48 % vs. 0.72±0.09 % ； P=0.034)。またALB6投与群では、腫瘍の微小新生血管密度は有意に減少していた(671922±34505 pixels/mm^2 vs. 1135043±36086 pixels/mm^2 ; P=0.037)。

〔　総　括　〕

抗ヒトCD9抗体は胃癌担癌モデルにおいて胃癌細胞の増殖の抑制とアポトーシスを誘導することを明らかにした。また、抗ヒトCD9抗体は腫瘍血管に対して抗血管新生効果があることも認められた。以上より抗ヒトCD9抗体は抗腫瘍効果を有することが示され、胃癌細胞において抗ヒトCD9抗体を用いた新しい治療法の可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

CD9は、tetraspanin family に属する膜蛋白で、ヒトの癌細胞株に対しては抗ヒトCD9抗体（ALB6）は増殖抑制効果やアポトーシスを誘導することが分かっているが、*in vivo*においてALB6が抗腫瘍効果を示すのかについては明らかではない。

そこで胃癌細胞株を用いて担癌モデルを作成し、ALB6を静注して腫瘍体積を比較し、BrdU・TUNEL・CD34免疫染色を用いて抗腫瘍効果を検討した。ALB6投与群はコントロール群と比較して、腫瘍体積及びBrdU陽性細胞数とCD34陽性細胞領域は有意に減少し、TUNEL陽性細胞数は有意に増加していた。ALB6は*in vivo*において抗腫瘍効果を示すことが明らかになり、その機序として細胞増殖の抑制とアポトーシスの誘導、腫瘍血管新生の抑制が示唆すると評価され、学位に値するものと認める。