

Title	Matrix Metalloproteinase Inhibitor, Marimastat, Decreases Peritoneal Spread of Gastric Carcinoma in Nude Mice.
Sub Title	マトリックス分解酵素阻害薬マリマスタットはヌードマウスにおける胃癌腹膜播種を抑制した
Author	木全, 大
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.3 (2003. 9) ,p.4-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030902-0004">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030902-0004</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Matrix Metalloproteinase Inhibitor, Marimastat, Decreases Peritoneal Spread of Gastric Carcinoma in Nude Mice.

(マトリックス分解酵素阻害薬マリマスタットはヌードマウスにおける胃癌腹膜播種を抑制した)

木 全 大

## 内容の要旨

【背景】胃癌の転移再発様式として腹膜播種は比較的頻度が高いが、播種を伴う症例の5年生存率は著しく低い。この理由として腹膜播種に対する有効な治療法が未だ確立されていないことが挙げられる。腫瘍の浸潤の際に細胞外マトリックスの分解過程は必須であり、マトリックス分解酵素、Matrix metalloproteinase (以下MMPと略)を抑制することで、腹膜播種を抑制できる可能性があり以下の実験を計画した。

【方法】実験1:ヌードマウス可移植性ヒト胃癌株TMK-1を用いて合成MMP阻害剤マリマスタットと既存の抗癌剤であるマイトマイシンC (MMC) の細胞増殖抑制効果をMTT assayにより検討した。

実験2:TMK-1  $5 \times 10^5$ 個を10匹のヌードマウスに腹腔内投与し、1週間後に薬液を入れたmini-osmotic pumpを背部皮下へ移植した。治療群5匹にはマリマスタット (9、18、27、36mg/kg/day)を、対照群5匹には溶媒であるDMSO (dimethyl sulfoxide)を投与した。4週間薬液を持続皮下投与した。その後マウスを犠牲死させ、播種結節の総重量を測定した。

実験3:同様の方法で20匹のマウスで腹膜播種を作成し、①コントロール、②マリマスタット単独 (18mg/kg/day 4週間持続投与)、③MMC単独 (2mg/kg/dayを7日目に1回腹腔内投与)、④両者の併用投与、の4群各5匹において実験1と同様に比較検討した。

実験4:同様の方法で4群の播種モデルを作成し、死亡するまでの間2週に1度ずつmini-osmotic pumpを交換し投与を継続した。

【結果】実験1:マリマスタットの増殖抑制率は10 $\mu$ Mで2.64%、50 $\mu$ Mで1.10%であった。またMMCは1 $\mu$ Mにて0.00%、3.0 $\mu$ Mで43.38%、10 $\mu$ Mで50.84%と濃度依存性の増殖抑制を認めた。

実験2:マリマスタット9、18、27、36mg/kg/day投与群における播種結節形成抑制率はそれぞれ39.7、63.3、89.9、85.3%であった。また9mg/kg/day投与群を除いてコントロールに比べ有意差 ( $P < 0.05$ )を認めた。

実験3:マリマスタット単独投与の播種結節総重量/コントロール群の播種結節総重量 (T/C)は26.6%であり、MMC単独投与では7.2%、両者の併用では1.3%であった。治療群全てにおいて有意差 ( $P < 0.01$ )を認めた。

実験4:MMC単独投与群と併用投与群では生存期間の延長が認められた ( $P < 0.01$ )が、マリマスタット単独投与群では有意差は認めなかった。またMMC単独投与群の1匹、併用投与群の2匹において播種結節が消失していた。

【考察】マリマスタットはヌードマウス胃癌腹膜播種モデルにおいて、播種結節の形成を抑制した。またMMCと併用することで高い治療効果を示した。これは従来の抗癌剤の投与量を減らして副作用を軽減しながらも、同様の治療効果を期待できることを示唆している。本研究により胃癌治療におけるMMP阻害剤の臨床応用の可能性が示唆された。

## 論文審査の要旨

1960年から1997年までに慶應義塾大学病院で施行した胃癌手術は3742件で、その13.6%に腹膜播種を認め、その5年生存率は4.8%と著しく低い。また、胃癌の再発形式のなかで腹膜播種は最も多く30%を越えている。それ故に現在腹膜播種に対する有効な治療法の開発が望まれている。

これまでの研究により腫瘍の浸潤や転移のメカニズムは多段階であり、その際に細胞外マトリックスの分解が必須であることが明らかにされている。したがってマトリックス分解酵素Matrix metalloproteinase (MMP)を抑制することで、腹膜播種の進行を抑制できる可能性が想定される。

本実験では、合成MMP阻害剤であるMarimastatを実験に供した。まずMTT assayにて本剤が殺細胞性のない安全な薬剤であることを証明し、マウス腹膜播種モデルを用いた腫瘍抑制効果判定の実験を施行した。その結果、単独投与で播種結節の増殖抑制効果が認められたものの、生存期間に有意差は認められなかった。しかし、既存の抗癌剤との併用投与にて高い腫瘍増殖抑制と生存期間の延長を認めた。

審査ではまず、TMK-1を選んだ理由とその性質について質問があった。数種類の胃癌細胞にて腹膜播種モデルを作成したが、TMK-1が最も安定して播種が形成されたこと、またこの細胞は低分化型腺癌であり、実際の臨床でも腹膜播種は低分化型腺癌が多く理に適っていることを挙げた。またこの細胞は単独ではMMPを産生しないが、線維芽細胞と共培養することで、線維芽細胞よりMMPを放出させることが確認されている。次にMMPの産生と薬剤の効果についての質問には、MMPを産生しない細胞には本剤は効きにくい、と回答された。また本剤はMMPの活性阻害と血管新生阻害の2つの作用があるが、後者の作用機序に関しては検討の余地が残されているとの指摘があった。in vivoの実験では、対象数の追加が必要なのではないかとの指摘もあったが、ヘルシンキ宣言などを考慮すると犠牲死させるマウスは必要最小限にすべきと考えた、と回答された。また播種結節に到達しているMarimastatの濃度や、その部分でのMMPのタンパク量と酵素活性などを調べれば作用機序の解明になるのではないかと助言がなされた。本実験では単独投与では生存期間に差が認められなかったことから、臨床試験を計画するにあたっては、本剤は単剤投与ではなく、既存の抗癌剤との併用投与が望ましいと結論づけた。

以上のように、本研究では作用機序についてはさらなる検討が必要であるものの、Marimastatが胃癌腹膜播種の治療薬となる可能性を示した点で有意義な研究と評価された。

論文審査担当者 主査 外科学 北島 政樹  
内科学 石井 裕正 病理学 坂元 亨宇  
先端医科学 河上 裕 解剖学 相磯 貞和  
学力確認担当者:北島 政樹、石井 裕正  
審査委員長:石井 裕正

試問日:平成15年5月13日