慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Tyrosine Kinase Inhibitor SU6668 Inhibits Peritoneal Dissemination of Gastric Cancer Via Suppression of Tumor Angiogensis.
Sub Title	チロシンキナーゼ阻害剤SU6668は腫瘍血管新生阻害によって胃癌細胞の腹膜転移を抑制する
Author	徳山, 丞
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.4 (2005. 12) ,p.33-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20051202-0033

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.

Tyrosine Kinase Inhibitor SU6668 Inhibits Peritoneal Dissemination of Gastric Cancer *Via* Suppression of Tumor Angiogensis.

（チロシンキナーゼ阻害剤SU6668は腫瘍血管新生阻害によって胃癌細胞の腹膜転移を抑制する）

徳　山　　丞

内容の要旨

胃癌の再発形式においては腹膜播種がもっとも頻度が高く、その予防・治療は臨床的に極めて重要である。胃癌の腹膜播種には癌細胞の離脱・接着・浸潤・増殖など様々な段階が必要であるが、特に浸潤・増殖における血管新生が中心的な役割を果たしているものと考えられている。血管新生にはvascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor, platelet-derived growth factorなどのtyrosine kinase receptor（TKR）が関わっており、これらのTKRを抑制することにより血管新生阻害を介して腹膜播種を抑制することが期待される。本報ではヒト胃癌株を用いて小分子TKR阻害剤であるSU6668の腹膜播種抑制効果の検討を行った。

ヒト胃癌細胞株（TMK-1, MKN-45, MKN-74）と培養ヒト臍帯静脈血管内皮細胞（HUVEC）に対するSU6668の細胞毒性を、in vitro MTTアッセイおよびBrdU取り込み阻害試験により検討した。MTTアッセイによりにおけるSU6668のヒト胃癌株に対する細胞毒性は高濃度においてのみ認められ、TMK-1, MKN-45, MKN-74のIC_{50}はそれぞれ22.6, 31.8, 26.7μg/mlであったが、HUVECにおけるIC_{50}は8.9μg/mlと血管内皮細胞に対する選択的細胞障害性が認められた。VEGF（100μg/ml）刺激によりHUVECのBrdU取り込みは対照群に比し約2.6倍に増加したが、ヒト胃癌株（TMK-1, MKN-45）のBrdU取り込みはVEGF刺激による影響されなかった。ヒト胃癌株（TMK-1, MKN-45）のBrdU取り込みはSU6668（24μg/ml）により対照群に比し半減し、その効果はVEGF刺激の有無に関わらず観察された。一方、HUVECのBrdU取り込みはSU6668（８μg/ml）の存在下でVEGF刺激の有無に関わらず5.8－10.1%程度に減少した。

Severe combined immuno-deficient（SCID）マウス・ヒト胃癌腹膜播種モデルを用いてSU6668の腹膜播種抑制効果について検討した。すなわちSCIDマウス腹腔内へTMK-1（1.0×10^6cells）を投与し、SU6668 200mg/kg/dayを一日２回二週間連続経口投与をおこなった。対照群では７匹中７匹に腹膜播種が認められたが、SU6668投与群では、８匹中２匹のみが腹膜播種が発現した（$p<0.05$）。また腹膜播種の平均重量は対照群150±190mg, 治療群15mgであり、推計学的に有意なSU6668による腹膜播種の減少が認められた。

胃癌腹膜播種の予防・治療には長期の治療が必要であり、経口で有効かつ毒性の低いSU6668は今後臨床応用に有用な薬剤と考えられた。

論文審査の要旨

胃癌腹膜播種は難治性の病態であり、新規抗癌剤の開発が期待されている。胃癌腹膜播種の形成過程にはさまざまな段階があり、癌細胞の増殖の際に血管新生が不可欠であることが知られている。血管新生の際に必要な血管内皮細胞の増殖にはチロシンキナーゼレセプター（TKR）を標的とするVEGFが深く関与している。本研究ではヒト胃癌株を用いて、VEGF、PDGF、FGFのTKR阻害剤であるSU6668の腹膜播種抑制効果の検討を行った。

審査では、まずSU6668が有するTKR阻害の特異性についての質疑がなされた。本薬剤はVEGFのみならずPDGFやFGFに対する阻害効果も有しているため、本実験において他の増殖因子が影響をおよぼす可能性についての質問がなされた。今回使用したヒト胃癌株はVEGF産生性であり、VEGFが血管内皮細胞の増殖因子であることから、癌細胞から産生されるVEGFによって腫瘍血管新生が誘導されるとの仮説のもとに実験を行ったとの説明がなされた。本研究では施行されていないSU6668が有するPDGFやFGFの阻害効果についての検討も必要であるとの指摘がなされた。

本薬剤の培養癌細胞に対する抑制効果が非特異的なものなのかVEGFを介するものなのかとの質問があり、他の増殖因子が関与している可能性はあるが、培養液中の他の増殖因子を排除して培養を行ったとの回答がなされた。またMTTアッセイが培養細胞のcytotoxicityの評価となり得るのかと質問があった。MTTアッセイは生細胞がミトコンドリア内のコハク酸脱水素酵素による反応を観察しており、生残細胞数と相関することから、生細胞の指標として細胞毒性の評価に使用しているとの回答がなされた。

腹膜播種結節の評価の際、結節数や重量からだけでは血管新生を介した抑制効果であるとの根拠に乏しいとの指摘があり、新生血管密度の測定が不可欠であった説明がなされた。さらに本薬剤によりアポトーシスが誘導されるかどうかの検討も必要である指摘がなされた。この他に腹膜転移の抑制効果が血管新生阻害によるものではなく、腹膜への接着や浸潤に対する阻害効果によって抑制された可能性があるとの指摘があり、この点を明らかにするためには腹膜転移が成立後に本薬剤の投与を開始する動物実験の必要性についての回答がなされた。SCIDマウスを使用した理由については、腹膜播種好発モデルであるためであることが説明され、本薬剤の経口投与量決定方法や血中濃度についての質疑応答がなされた。

本薬剤の副作用についての質問がなされ、実験動物では認められなかったが、現在日本でのPhase Iの臨床治験における副作用報告について説明がなされた。

以上のように本論文には図表の改訂や今後検討すべき課題が残されているが、TKR阻害剤SU6668がヒト胃癌株を用いたSCIDマウス腹膜播種モデルにおいて血管新生を介した腹膜播種抑制効果を有すること、今後の臨床応用に有用な薬剤となる可能性があることを明らかにした点で、意義ある研究であると評価された。

論文審査担当者　主査　外科学　北島　政樹
　　内科学　日比　紀文　　病理学　坂元　亨宇
　　先端医科学　河上　　裕
学力確認担当者：北島　政樹、日比　紀文
　　審査委員長：日比　紀文

試問日：平成17年 8月10日