

Title	TSU-68(SU6668) inhibits local tumor growth and liver metastasis of human colon cancer xenografts via anti-angiogenesis
Sub Title	TSU-68(SU6668)は血管新生阻害を介してヒト大腸癌の増殖および肝転移を阻害する
Author	萬谷, 京子
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.3 (2006. 9) ,p.8-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060902-0008

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.

TSU-68 (SU6668) inhibits local tumor growth and liver metastasis of human colon cancer xenografts via anti-angiogenesis

(TSU-68 (SU6668) は血管新生阻害を介してヒト大腸癌の増殖および肝転移を阻害する)

萬 谷 京 子

内容の要旨

TSU-68 (SU6668) (VEGF, basic FGFおよびPDGFのチロシンキナーゼ受容体阻害剤)の血管新生阻害を介した腫瘍増殖抑制効果を、ヒト大腸癌株の皮下移植・肝転移モデルを用いて、実験的に明らかにすることを目的とした。

TSU-68の腫瘍増殖抑制効果は、severe combined immuno-deficient (SCID) マウス可移植性ヒト大腸癌 (HT-29, WiDr)の皮下移植モデルを用いて検討した。治療群にTSU-68 200mg/kgを、対照群に同量の溶媒を1日2回連日15日間強制経口投与し、抗腫瘍効果は相対推定腫瘍重量の最小比と実験終了時の実測腫瘍重量により判定した。腫瘍組織を用いてHE染色、CD31免疫染色、Ki-67免疫染色を行い、血管数 (CD31) およびKi-67陽性細胞数を比較した。肝転移抑制効果は、HT-29とWAV-1の単離細胞浮遊液を用いてSCIDマウスで脾注肝転移モデルを作製し検討した。脾注翌日から1日2回連日28日間TSU-68を強制経口投与した。29日目に肝重量と肝表面転移結節数を測定した。血管新生抑制効果はdorsal air sac (DAS)法を用いて検討した。ヒト大腸癌 (HT-29, WiDr, WAV-1)の単離細胞浮遊液をMillipore chamberに充填してSCIDマウスの背部皮下に挿入し、1日2回連日6日間TSU-68を投薬し、7日目に新生血管数を測定した。統計学的分析には、Student's t-testを用い、P値<0.05を有意とした。TSU-68は皮下移植腫瘍組織の増殖を抑制し、実験期間中のT/C最小値はHT-29で20.4%、WiDrで36.8%といずれも有効と判定された。実験終了時の治療群の実測腫瘍重量の平均値は、対照群に比してHT-29では38.4% (P<0.017)、WiDrでは64.8% (P=0.09)と増殖抑制を認めた。CD31免疫染色による腫瘍血管数は両細胞株において対照群に比して治療群の方が有意に低下していた。Ki-67 labeling indexは、HT-29では両群の間で変化がなく、WiDrでは治療群の方が軽度減少していた (P=0.07)。脾注肝転移モデルでは、肝重量は治療群において有意に減少した。肝表面の結節数は両細胞株とも両群間に有意差を認められなかった。DAS法では各腫瘍株においてTSU-68の血管新生阻害効果を認められた。

TSU-68は、血管新生阻害を介して大腸癌の増殖・肝転移を抑制することから、今後大腸癌の治療に有用である可能性が示唆された。

論文審査の要旨

癌細胞は増殖の過程では、周囲の血管から新生血管を誘導することが重要であることが知られている。本研究では、ヒト大腸癌株の皮下移植・肝転移モデルを用いて、TSU-68 (VEGF, basic FGFおよびPDGFのチロシンキナーゼ受容体阻害剤)の血管新生阻害を介した腫瘍増殖抑制効果が実験的に示された。

審査では、実験に用いた細胞株の特色および肝転移モデルの選択理由について確認がなされた。腫瘍組織皮下移植モデルにおいては、治療群が対照群と比して血管数は減少しているがKi-67 labeling indexは減少せず腫瘍の重量が減少していることが検討され、腫瘍血流低下によるアポトーシスが影響している可能性が示唆された。このことについては皮下移植HT-29治療群がほとんど増殖していない点から、残存腫瘍細胞の増殖能が保持されている一方血流低下によるアポトーシスによる細胞消失が平衡し、結果として腫瘍増殖が停止したものと推定された。この皮下移植モデルにおける細胞動態が、肝転移モデルにおいても再現されているかを確認するために、転移巣における血管密度・Ki-67labelling indexなどの検索を行なうのが望ましいのではないかと指摘があった。血管新生を直接検討したdorsal air sac法で、細胞株における血管新生の差についての質問がなされ、腫瘍細胞株における各阻害剤の発現の相違が推察されると回答された。TSU-68のpharmacokineticsについての検討が行われ、マウス投与量と臨床におけるヒト投与量の関係についての討議が行われた。血管新生阻害剤は単剤で臨床効果を発現することは難しく、欧米で広く用いられている抗VEGF単クローナル抗体bevacizumabについても既存の抗癌剤に対するon/off試験により抗腫瘍性が確認されている。TSU-68についても単剤投与ではなく既存の抗癌剤との併用効果が検討されると予測されるため、基礎的検討では血管新生阻害効果の作用機序を明らかにし、今後は適切な既存抗癌剤との併用を確認する必要がある。腫瘍株の血管新生能の相違とTSU-68の奏効性については現在のところ明らかではない。しかしbevacizumab感受性の予測因子 (血清中VEGF、腫瘍のVEGF受容体など)も解明されておらず、抗血管新生阻害剤の作用機序にはなお不明な点が多い。

これまで多くの血管新生阻害を目的とする小分子化合物が前臨床試験において検討されてきたが、現在広く臨床に応用されているのは単クローナル抗体bevacizumabのみである。本剤は経口可能な小分子化合物で毒性も低く、今後臨床応用に有望な化合物と考えられる。本剤の作用機序はさらに解明する必要があるが、本論文はその基礎をヒト大腸癌モデルで確認した点で外科腫瘍学上有用な研究と考えられた。

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 岡田 保典
病理学 坂元 亨宇
学力確認担当者：池田 康夫、日比 紀文
審査委員長：日比 紀文

試問日：平成18年5月9日