

学位論文審査結果の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 病態修復医学講座 消化管・小児外科学分野	氏 名	志 村 匡 信
審 査 委 員	主 査 白石 泰三 副 査 ガバザ エステバン 副 査 成田 正明		
(学位論文審査結果の要旨)			
In vivo optical pathology of paclitaxel efficacy on the peritoneal metastatic xenograft model of gastric cancer using two-photon laser scanning microscopy			
著者らは論文で下記の内容を述べている。			
胃癌は癌部位別罹患率、死亡率において男女ともに上位を占める疾患であり、特に胃癌腹膜播種は予後不良である。胃癌腹膜播種に対する現在の標準治療は全身化学療法であるが、微小管重合を促進する paclitaxel の腹腔内投与は胃癌腹膜播種に対して有効と報告される。			
これまで消化管小児外科学講座では、二光子レーザー顕微鏡 (two photon laser scanning microscopy TPLSM)を用いて、大腸癌肝転移モデルマウスの確立ならびに抗癌剤投与後の腫瘍宿主間相互作用の生体内観察をおこなってきたが、本研究では TPLSM を用いて胃癌腹膜播種モデルマウスにおける播種巣の観察方法を確立し、paclitaxel 腹腔内投与後の癌細胞の形態学的変化を評価した。			
Green fluorescent protein (GFP)発現ヌードマウスに Red fluorescent protein (RFP)発現ヒト胃癌細胞株 (RFP-NUGC4)を腹腔内投与して胃癌腹膜播種マウスモデルを作成した。			
RFP-NUGC4 を腹腔内投与して 2 週間後に肉眼的な播種巣が形成され、TPLSM を用いて播種巣を観察すると、赤色の播種巣と腫瘍血管など周囲を取り巻く緑色の間質が確認された。その後 control 群と paclitaxel 投与群に区別し、paclitaxel 投与群では paclitaxel 10mg/kg を 1 週間にわたって週 3 回腹腔内投与した。2 度目の開腹時に paclitaxel 投与群では、control 群と比べて肉眼的に播種巣の縮小を認めた。TPLSM での観察では、癌細胞の断片化、核の凝縮、膨化などを認めた。Control 群と paclitaxel 投与群でそれぞれ 5 匹ずつ、形態学的変化を認める癌細胞の割合を胞の			

定量化すると、paclitaxel 投与群では control 群と比べて形態学的変化を認める癌細胞の割合が有意に多かった。また paclitaxel 投与群の一部では抗癌剤耐性と関与するとされる multinuclear tumor cell が高倍率ならびに高解像度で可視化できた。

以上の結果より、本論文は胃癌腹膜播種モデルマウスにおいて、播種巣の TPLSM での観察方法を確立し、paclitaxel 腹腔内投与後の癌細胞の形態学的変化を評価しており、TPLSM が新規抗癌剤の生体内での治療効果を個体間格差少なく評価する上で有用な手段となる可能性を示唆した論文であり、学術上きわめて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

Gastric Cancer

Published online: January 08, 2014 DOI: 10.1007/s10120-013-0334-y

Tadanobu Shimura, Koji Tanaka, Yuji Toiyama, Masato Okigami,
Shozo Ide, Takahito Kitajima, Satoru Kondo, Susumu Saigusa,
Masaki Ohi, Toshimitsu Araki, Yasuhiro Inoue, Keiichi Uchida,
Yasuhiko Mohri, Akira Mizoguchi, Masato Kusunoki