

甲 第 号

紙谷 直毅 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	伊藤 利洋
論文審査担当者	委員	教授	武田 真幸
	委員(指導教員)	教授	庄 雅之

主論文

Preclinical evaluation of Pentagamavunone-1 as monotherapy and combination therapy for pancreatic cancer in multiple xenograft models

複数異種移植マウスモデルにおける Pentagamavunone-1 の膵臓癌に対する単剤および併用療法としての前臨床評価

Naoki Kamitani, Ikuko Nakamae, Noriko Yoneda-Kato, Jun-ya Kato, Masayuki Sho

Scientific Reports 2022 Dec 27;12(1):22419

論文審査の要旨

本研究では最難治癌といわれる膵癌に対して、Curcumin 関連化合物の一種である Pentagamavunon-1 (以下、PGV-1) の臨床応用の可能性を探るため、その抗腫瘍効果につき、がん細胞株を用いた *in vitro* 系のみならず、*in vivo* モデルでも検討された。具体的には、膵癌切除標本から単離した組織を利用し、マウスに移植する Patient-Derived Xenograft mouse Model (以下、PDX-M) を樹立し、PGV-1 単独や Gemcitabine との併用療法での抗腫瘍効果が検討された。

まず、樹立した PDX-M の腫瘍サンプルをヌードマウスに皮下移植後、対照群と PGV-1 投与群の 2 群に無作為に割り付けし、20 日目で腫瘍径の評価を行った。その結果、PGV-1 投与群で有意に腫瘍径の縮小を認めた。さらに同様の条件で移植を行い、腫瘍径が 150-300 mm³ に到達した時点で、対照群、PGV-1 群、Gemcitabine 群、PGV-1/Gemcitabine 併用群の 4 群に無作為割り付けして薬物投与を行い、20 日目での腫瘍径の評価を行った。その結果、併用群では顕著な腫瘍径の縮小を認めた。さらに有害事象の確認するため、薬物投与 14 日目での血球測定を行ったところ PGV-1 投与による骨髄抑制は軽度であることが明らかとなった。既存化学療法との併用療法で相乗的な抗腫瘍効果を示し、今後臨床応用が期待されると結論づけられた。

公聴会では PGV-1 の細胞周期への作用機序、薬剤としての開発状況、抗炎症ならびに免疫抑制効果、キラーT細胞や制御性T細胞を中心とした免疫細胞への作用、治療対象となる癌腫、マウスの生存データ、長期モデルでの検証の必要性、臨床応用に向けての様々な課題等について、質問が為されたが、いずれも的確な考察のもとに適切に回答され、学位研究の成果が認められた。

以上より、本研究は博士（医学）の学位に値すると評価できる。

参 考 論 文

1. Influence of the glissonean pedicle transection approach in Spiegel lobe-preserving left hepatectomy on Spiegel lobe volume and remnant liver functions.
Kamitani N, Nomi T, Hokuto D, Yoshikawa T, Matsuo Y, Sho M. World Journal of Surgery. 2020; 44: 3079-3085.
2. Primary undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells in liver and rapidly developing multiple metastases after curative hepatectomy: a case report.
Kamitani N, Nomi T, Hokuto D, Yoshikawa T, Matsuo Y, Sho M. International Cancer Conference Journal. 2020; 9: 244-248.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに消化器機能制御医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和5年6月13日

学位審査委員長

免疫学

教授 伊藤 利洋

学位審査委員

腫瘍薬物治療学

教授 武田 真幸

学位審査委員(指導教員)

消化器機能制御医学

教授 庄 雅之