

審査の結果の要旨

氏名 古室 暁義

スキルス胃癌の激しい線維化や高い浸潤性には TGF- β が関与しているであろうと考えられてきた。しかし、現在までに樹立されているスキルス胃癌株が少ないため、スキルス胃癌の増殖や転移の分子メカニズムはあまり明らかになっていない。また、スキルス胃癌の効果的な治療法も未だ確立されていない状況である。本研究はスキルス胃癌細胞株を用いて、①TGF- β 刺激を受けた癌細胞がどのような影響を起すか *in vitro* の条件下で検討した。②スキルス胃癌細胞の TGF- β シグナルを阻害した時の影響を、*in vitro* と *in vivo* の条件下で観察した。この結果に基づき、③TGF- β シグナルの阻害を用いたスキルス胃癌化学療法の可能性を検討した。そして、これらの検討によって下記のような結果を得た。

- スキルス胃癌細胞株において TGF- β 刺激による Smad のリン酸化や TGF- β 応答遺伝子の発現上昇がおきた。リンパ節転移株(2MLN)は TGF- β による増殖抑制を受けなかった。
- リンパ節転移株では TGF- β 1 の発現が亢進していた。
- *in vitro* の培養細胞においてスキルス胃癌の TGF- β シグナルを阻害すると、TGF- β による形態変化は抑制された。
- マウスの同所移植モデルにおいて、リンパ節転移株の TGF- β シグナルを阻害すると原発巣面積の増加や転移が促進した。
- マウスの同所移植モデルにおいて、リンパ節転移株の TGF- β シグナルを阻害すると原発巣の線維化が著明に減少した。
- 低用量 TGF- β シグナル阻害剤の投与は、スキルス胃癌腫瘍血管の漏出性を高

めた。

- TGF- β シグナル阻害剤の投与は、スキルス胃癌皮下腫瘍内部への Doxil の浸透を高めた。
- スキルス胃癌の皮下腫瘍モデルにおいて、TGF- β シグナル阻害剤または Doxil の単独投与治療よりも、TGF- β シグナル阻害剤と Doxil の併用治療の方が腫瘍増殖を顕著に抑制した。

以上より、in vivo 実験系においては、癌細胞のみにおいて TGF- β シグナルを遮断すると線維化が抑制される一方、癌の増殖や転移は増加するという、in vitro のデータからは予想されえない結果となり、スキルス胃癌においては TGF- β シグナル阻害を単独で用いた治療は危険であることを示唆した。このため、さらに TGF- β シグナル阻害を治療に用いる方策として、癌の新生血管のみに作用するような低用量の TGF- β シグナル阻害剤とナノ粒子抗癌剤(Doxil)を併用したスキルス胃癌の治療効果について検討した結果、TGF- β シグナル阻害剤とナノ粒子抗癌剤の併用治療により腫瘍増殖の顕著な抑制に成功した。

以上、本研究は、スキルス胃癌の増殖や転移における TGF- β シグナルの関与の解明に重要な貢献をなしたのみならず、難治性のスキルス胃癌に対する新たな治療法の確立への重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。