

## 審査の結果の要旨

氏名 山 田 純

本研究は、胃癌による腹膜播種に対する腹腔内化学療法を行う際の、使用する投与薬剤の基質の重要性に着目し、ヒアルロン酸架橋体 (Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid; NASHA) を用いることで徐放性剤を作製し、その有用性について検討を行い、下記の結果を得ている。

### 1、胃癌腹膜播種モデルに対する脂溶性抗癌剤パクリタキセルによる腹腔内化学療法

MKN45P細胞株を用いたBALB/Cヌードマウスによる胃癌腹膜播種モデルに対してパクリタキセルによる腹腔内化学療法を行ったところ、対照群に比較しパクリタキセル単独治療群でも有意な結節数の減少を認めたが、パクリタキセルにNASHAを加えた群では、パクリタキセル単独治療群と比較しても有意な結節数の減少が見られた。

### 2、腹腔投与された薬液のNASHAによる保持能の検討

- (1) BALB/C マウスを用いた動物実験モデルで、腹腔内投与する液体 (PBS) にNASHAを加えることで、腹腔内からの液体の吸収を有意に抑制した。
- (2) BALB/C マウスを用いた動物実験モデルで、NASHAを加えた群ではパクリタキセルの吸収が有意に緩徐となったことが示された。

これらの結果が、腹膜播種モデルにおいてNASHAを加えることによる腹腔内化学療法の効果増強をもたらした機序であると考えられた。

### 3、胃癌腹膜播種モデルに対する水溶性抗癌剤シスプラチンによる腹腔内化学療法

同様のBALB/Cヌードマウスによる胃癌腹膜播種モデルに対して、腹腔内化

学療法を行ったところ、シスプラチン単独治療群では明らかな播種結節数の減少は見られなかったが、NASHA を混合することにより有意な播種結節数の減少が示された。さらに、累積生存率分析により NASHA を加えることで有意な生存期間の延長を示した。

このことは腹腔内からの早急な吸収・消失により腹腔内化学療法には不向きとされていた水溶性抗癌剤を選択しても、NASHA の腹腔内での薬剤保持能により、新たに抗癌効果をもたらし得ることも示唆した。

以上、本論文は腹腔内化学療法において、投与する抗癌剤の基質が重要な役割を担っていることを確認した。また、ヒアルロン酸架橋体である NASHA を基質として使用することで、腹腔内化学療法に適していると考えられている脂溶性抗癌剤のみならず、不向きと考えられている水溶性抗癌剤でさえも、抗癌作用を高める可能性が示唆された。

本研究は、難治である胃癌による腹膜播種に対し、これまで行われてきた腹腔内化学療法の治療成績を向上させ得る新たな戦略を提唱する研究であると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。