

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1297 号	氏 名	出 田 宏 和
論文審査担当者	主 査 中沢 洋三 教授 副 査 平塚 佐千枝 教授 ・ 柴 祐司 教授 ・ 河野 博隆 教授		

(論文審査の結果の要旨)

骨肉腫の治療には外科的治療と多剤併用化学療法が行われているが、過去数十年間は新薬が開発されていない。Wnt 経路は生体の幅広い現象を制御しており、骨代謝において古典的 Wnt 経路は骨芽細胞の分化・増殖を制御している。スクレロスチンは主に骨細胞から分泌される Wnt 経路阻害因子のひとつで、骨形成を抑制する。一方、抗スクレロスチン抗体はスクレロスチンに結合して古典的 Wnt 経路を活性化させ骨形成を促進させる作用があり、骨粗鬆症治療薬として利用されている。骨形成促進性の骨粗鬆症治療薬は、過量投与により骨肉腫を含む骨腫瘍の発生が懸念される。しかし、スクレロスチンや抗スクレロスチン抗体による骨肉腫への作用は不明である。我々はスクレロスチンが骨肉腫に対して抑制的に作用するのではないかと仮説を立て、骨肉腫に対するスクレロスチンの抗腫瘍効果を評価した。

マウス骨肉腫細胞株 LM8 およびヒト骨肉腫細胞株 143B を用いた。In vitro の実験では、骨肉腫細胞株の増殖の評価に AlamarBlue assay と scratch assay を行い、遊走能の評価に migration assay を行った。In vivo の実験では、LM8 と 143B をそれぞれ C3H/He および BALB/c-nu/nu マウスの背部に移植し、骨肉腫モデルマウスを作製した。スクレロスチンを腫瘍移植日より 7 日間連日腹腔内注射し、生存期間と腫瘍体積の変化を評価した。

調査結果は以下のとおりである。

1. マウスおよびヒト骨肉腫細胞にスクレロスチンを投与すると、骨肉腫細胞の増殖および遊走が有意に抑制された。
2. 骨肉腫モデルマウスにスクレロスチンを投与すると、非投与群と比較して腫瘍の成長が有意に抑制され、生存期間が延長した。

本研究により骨肉腫に対するスクレロスチンの抗腫瘍効果が示唆された。今後、スクレロスチンの骨特異性の有無や、モデルマウスにおける転移巣への影響などについて評価する必要があるが、スクレロスチンを骨肉腫に対する治療薬として応用した場合、副作用や薬剤耐性といった既存の抗がん剤がもつ問題を解決できる可能性がある。主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。