

## 論文内容の要旨

氏 名	紙谷 直毅
Preclinical evaluation of Pentagamavunone-1 as monotherapy and combination therapy for pancreatic cancer in multiple xenograft models  ( 和 訳 ) 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	

### 論文内容の要旨

膵臓癌は消化器悪性疾患の中でも、予後不良な癌腫の一つであり、有効な治療法の開発が喫緊の課題である。Curcumin 関連化合物の一種である Pentagamavunon-1(以下、PGV-1)は、種々のヒト癌細胞株に対して強力な抗腫瘍効果を示すことが既に報告されている。しかし臨床検体を使用した実験における報告は存在しない。そこで PGV-1 の臨床応用の可能性を探るため、臨床検体を使用した実験系において抗腫瘍効果を検討した。膵臓手術時の切除標本から単離した膵臓癌組織を利用し、Patient-Derived Xenograft mouse Model(以下、PDX-M)を樹立した。この膵臓癌組織再構成系を使用し、PGV-1 単独、さらに Gemcitabine との併用療法に対する抗腫瘍効果を検討した。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し、移植日からコントロール群と PGV-1 投与群の 2 群に無作為割り付けし、20 日目で腫瘍径の評価を行った。結果は PGV-1 投与群で有意に腫瘍径の縮小を認めた(mean volume: 256.4 mm<sup>3</sup> vs. 566.7 mm<sup>3</sup>;  $p < 0.05$ )。さらに同様の条件で移植を行い、腫瘍径が 150-300 mm<sup>3</sup> に到達した時点で、コントロール群、PGV-1 群、Gemcitabine 群、Combination 群の 4 群に無作為割り付けし薬物投与を行い、20 日目の腫瘍径の評価を行った。結果は、PGV-1 投与群ではコントロール群と比較し、有意に腫瘍径の縮小を認めた(mean volume: 719.2 mm<sup>3</sup> vs. 1115.5 mm<sup>3</sup>;  $p < 0.05$ )。また Combination 群では、Gemcitabine 群と比較し、有意に腫瘍径の縮小を認めた(mean volume: 209.0 mm<sup>3</sup> vs. 665.8 mm<sup>3</sup>;  $p < 0.05$ )。さらに骨髄抑制を確認するため、薬物投与 14 日目の時点で血球測定を行った。結果は Combination 群では、PGV-1 群と比較しヘモグロビン濃度、白血球数ともに低い傾向にあった(ヘモグロビン濃度 11.6 g/dl vs. 14.2 g/dl;  $p < 0.05$ , 白血球数 4985 cells/ $\mu$ l vs. 7392 cells/ $\mu$ l;  $p = 0.067$ )。Pentagamavunon-1 は PDX-M において抗腫瘍効果を認め、かつ骨髄抑制を起こしにくかった。また Gemcitabine との併用療法で相乗的な抗腫瘍効果を示したため、今後臨床応用が期待される化合物であると考えられる。