

論文要旨

区分	甲	氏 名 桑 原 啓 司
<p>論文題名 トレハロースリポソームを用いたがん治療に関する研究</p> <p>論文の要旨 がん治療には主に、外科療法、放射線療法、化学療法が用いられる。しかし、いずれの治療法でも副作用が伴うため患者の Quality of life(QOL)の低下が問題であり、そのため副作用のない抗がん剤が求められている。</p> <p>トレハロースは、脱水・凍結などのストレス条件下で細胞膜を安定化させ細胞へのダメージを抑制する事から、様々な場面で保存剤として使用されている。また、トレハロースがヘキソース取り込みを阻害することによって肝細胞のオートファジーを誘導し、<i>in vivo</i>における非アルコール性肝疾患の治療効果を示すことが報告されている。このトレハロースをミセルとしてリポソームに含有したトレハロースリポソーム (DMTre) はこれまでに、胃がん細胞、肝臓がん細胞、大腸がん細胞に対して顕著な制がん効果を示し、正常肺細胞に対しては影響を与えないことを明らかにしている。</p> <p>本研究では副作用のない抗がん剤の開発を目的として <i>in vitro</i> ではトレハロースリポソームの種々のがん細胞に対する制がんメカニズムと転移抑制効果について検討した。また、<i>in vivo</i> における治療効果、安全性試験および体内動態について検討した。</p> <p>(1) DMTreC14 の膜物性について検討したところ、70mol%が最も安定し 100 nm 以下の安定した膜を一か月以上の長期間形成した。一方、30 及び 50mol%では調製直後から膜直径が不安定で 200 nm を超えた膜を形成した。この事から DMTreC14 70mol%は、臨床応用に有用である事が示された。</p> <p>(2) トレハロースリポソーム (DMTre) のヒト急性リンパ芽球性白血病 (MOLT-4) 細胞に対する <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> での制がん効果について検討した。DMTre は MOLT-4 細胞の増殖を濃度依存的に抑制し、さらに、濃度依存的に MOLT-4 細胞の DNA を断片化した。また、DMTre は MOLT-4 細胞膜に融合・蓄積し膜流動性を増加させ、脂質ラフトラフトのクラスター形成した後、ミトコンドリアおよびカススペースを經由してアポトーシスを誘導することが明らかとなった。MOLT-4 細胞皮下移植モデルマウスに対する治療実験では腫瘍の顕著な減少とアポトーシス誘導が確認された。</p> <p>(3) DMTre のヒト肺基底上皮腺がん (A549) 細胞に対する <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> での制がん効果について検討した。DMTre は A549 細胞の増殖を濃度依存的に抑制し、アポトーシス誘導により濃度依存的に A549 細胞の DNA を断片化させた。また、DMTre は A549 細胞膜に融合・蓄積し膜流動性を増加させた後、ミトコンドリアおよびカススペースを經由してアポトーシスを誘導することが明らかとなった。さらに、DMTre は A549 細胞の仮足形成を抑制し転移抑制効果が示された。A549 細胞皮下移植モデルマウスに対する DMTre の治療実験では腫瘍の顕著な減少とアポトーシス誘導が確認された。A549 細胞の肺への原発移植モデルマウスに対する治療実験において肺組織の重量の減少および腫瘍面積の著しい縮小が得られ、顕著な治療効果が明らかとなった。</p>		

- (4) DMTre のヒト乳がん (MCF-7, MDA-MB-453) 細胞に対する *in vitro* での制がんメカニズムの解明及び *in vivo* での制がん効果について検討した。DMTre はヒト乳がん細胞の増殖を濃度依存的に抑制し、アポトーシス誘導により濃度依存的にヒト乳がん細胞の DNA を断片化し、DMTre はヒト乳がん細胞膜に融合・蓄積し膜流動性を増加させた後、pJNK 量を増加させ、ミトコンドリアおよびカスパーズを経由してアポトーシスを誘導することが明らかとなった。MDA-MB-453 細胞皮下移植モデルマウスに対する治療実験では腫瘍が顕著に減少し、治療効果が明らかとなった。
- (5) 正常マウスを用いて DMTre の安全性について検討したところ、剖検、血液検査、生化学検査において DMTre には異常はみられなかった。また、体内動態について検討したところ、DMTre は投与後 1 時間で肝臓で代謝され、その他の臓器への異常な蓄積も見られなかった。
- 以上の結果より、DMTre のがん細胞に対する優れた制がん効果およびアポトーシス誘導メカニズムが明らかになった。また、*in vivo* においてアポトーシス誘導による治療効果が明確になった。さらに、DMTre は安全性試験の結果安全であることが示された。今後さらに多くの知見を蓄積し、副作用のない治療薬としての臨床応用を目指す予定である。