

崇城大学大学院
工学研究科委員会
研究科長 小野 長 門 殿

論文審査委員
主査 松本 陽子



論文審査結果の報告 (甲)

論文提出者	元 村 宗 誠 (1619D03)
論文題名	難治性がんに対するカチオンリポソームの治療効果に関する研究
審査委員	主査 教授 松本 陽子 
	副査 教授 市原 英明 
	副査 教授 寺本 祐司 

論文審査結果の要旨

がん治療には主に外科療法、放射線療法および化学療法が挙げられる。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) の低下が問題となる。そのため、副作用のない安全な抗がん剤が求められている。

がんの特徴として浸潤や転移があり、がんが全身に広がることで重症化の原因となっている。がんの主な転移の方法はリンパ管および血管を通じて行われる。がんはリンパ管や血管まで増殖する過程で浸潤していき、リンパ管や血管を突き破り、その後血流に乗って他の部位へと転移していく。中でも膵臓がんは転移能が高く、更に新生血管を起し、他の部位へ転移する。特に膵臓がんは見つかった時にはすでに末期の場合が多いとされている。

本研究ではヒト大腸がん細胞およびヒト膵臓がん細胞に対するカチオンリポソーム (CL) の制がん効果および治療効果について検討した。また、*in vitro* および *in vivo* での転移浸潤抑制効果の解明を行った。

- (1) 双性リン脂質 (DMPC)、PEG 系界面活性剤 ($C_{12}(EO)_{21}$)、カチオン性脂質 ($2C_{14}EC1$) からなる CL の膜物性について検討した。動的光散乱法から、 37°C 保存の条件で膜直径約 100nm で 1 ヶ月以上安定であることが明確となった。
- (2) CL のヒト大腸がん (HCT116) 細胞に対する制がん効果について検討した。ヒト正常大腸 (CCD-33Co) 及び HCT116 細胞膜の GM1 及び PS 量測定より、GM1 及び PS 量が多いこと

が確認された。細胞膜表面電荷の測定より、CCD-33Co 細胞と比較して HCT116 細胞は細胞膜表面電荷がマイナス側で、HCT116 細胞の細胞膜表面がアニオン性に富んでいることが明らかとなった。CCD-33Co 細胞に対する増殖抑制試験より、CCD-33Co 細胞に対し、毒性が低いことから、HCT116 細胞に対する選択的な増殖抑制効果が明らかとなった。脂質ラフトのクラスターを形成した後、カスペース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。大腸がん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。

- (3) CL のヒト膵臓がん (BxPC-3) 細胞に対する制がん効果について検討した。正常膵臓及び BxPC-3 細胞膜の GM1 及び PS 量測定より、BxPC-3 細胞では GM1 及び PS 量が多いことが確認された。細胞膜表面電荷の測定より、正常膵臓細胞と比較して BxPC-3 細胞は細胞膜表面電荷がマイナス側で、BxPC-3 細胞の細胞膜表面がアニオン性に富んでいることが明らかとなった。CL は BxPC-3 細胞の増殖を抑制し、正常膵臓細胞に低毒性であった。CL は BxPC-3 細胞の DNA を断片化したことから、アポトーシス誘導が確認された。CL は BxPC-3 細胞膜に融合・蓄積し膜流動性を増加させ、ミトコンドリアおよびカスペース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。
- (4) CL のヒト膵臓がん (BxPC-3) 細胞に対する転移浸潤抑制効果について検討した。CL は BxPC-3 細胞の遊走および仮足を阻害し転移抑制効果が確認された。基底膜分解酵素である Matrix metalloproteinase (MMP) を抑制することにより浸潤を抑制していることが明らかとなった。
- (5) CL の膵臓がん移植モデルマウスに対する治療効果を検討した。CL は膵臓がん皮下移植モデルマウスに対する腫瘍体積の増大を抑制し、アポトーシス誘導が確認された。また膵臓がん腹膜播種モデルマウスに対し、腸間膜の腫瘍結節数が少なく治療効果が明らかとなった。

以上の結果より、CL は正常な細胞には融合・蓄積せず、アニオン性に荷電している癌細胞に対して選択的に融合・蓄積することが確認された。CL のがん細胞に対する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。CL は膵臓がん細胞に対し転移浸潤抑制効果が確認された。*in vivo*においてアポトーシス誘導による治療効果および転移モデルマウスに対する治療効果が明確になった。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。

最終試験結果の要旨

本論文において得られた知見は、カチオンリポソームの大腸がんおよび膵臓がんに対する転移浸潤抑制効果および治療効果について明らかにしたものである。*in vitro* および *in vivo* でがんに対する治療効果が確認され、副作用のないがん治療薬としての可能性が示された。本研究は、医用工学の学際領域で重要な研究成果である。よって本論文提出者は、博士 (工学) の学位を得る資格があると認める。提出論文について公開試験を行わせた後、論文内容および関連する分野について口頭による試験を行い、専攻内会議にかけた結果、最終試験に合格したものと認めた。