

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	高分子鉄キレーターを用いた腫瘍微小環境における不安定鉄調節機構の解明とその癌治療への応用
Title(English)	Investigation of Labile Iron-Modulation in Tumor Microenvironment Using Polymeric Iron Chelators and Its Utility for Cancer Therapies
著者(和文)	GUOHaochen
Author(English)	Haochen Guo
出典(和文)	学位:博士(学術), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第12604号, 授与年月日:2023年9月22日, 学位の種別:課程博士, 審査員:西山 伸宏,三浦 裕,越川 直彦,小倉 俊一郎,門之園 哲哉,田中 祐圭
Citation(English)	Degree:Doctor (Academic), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12604号, Conferred date:2023/9/22, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名		Guo Haochen	
論文審査 審査員		氏 名		職 名		氏 名	職 名
	主査	西山 伸宏		教授		門之園 哲哉	准教授
	審査員	三浦 裕		准教授	審査員	田中 祐圭	准教授
		越川 直彦		教授			
		小倉 俊一郎		准教授			

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は「Investigation of Labile Iron-Modulation in Tumor Microenvironment Using Polymeric Iron Chelators and Its Utility for Cancer Therapies (高分子鉄キレーターを用いた腫瘍微小環境における不安定鉄調節機構の解明とその癌治療への応用)」と題して、高分子鉄キレート剤の利用による腫瘍内微小環境(TME)における鉄イオンの役割の解明とそのがん治療への応用に関する研究の成果が記されたものであり、英文で書かれ、6 章より構成されている。

第 1 章「General Introduction: Labile Iron and Iron Chelator in Cancer」では、がん組織内における鉄イオンの役割と代謝、鉄イオンの濃度制御に基づく新たながん治療の可能性を中心にして、本研究に至る背景と研究目的が述べられている。がん細胞において、鉄イオンは重要な役割を果たしており、鉄イオンを取り込み、蓄積させる性質を有する一方で、TME においても鉄イオンを供給する機序が存在することが述べられている。このため鉄イオンに対するキレート剤 Deferoxamine(DFO)のがん治療薬としての可能性も検討されているが、がん集積性に乏しいことが課題であり、ポリエチレングリコール-ポリアミノ酸の側鎖に DFO を導入した高分子鉄キレーター(PDFO)が高いがん集積性を示し、がん治療薬として有望であることが記載されている。これらを踏まえて、本論文では、細胞外の鉄イオンの制御(第 2 章)、がん細胞内の鉄イオンの制御(第 3 章)、腫瘍内マクロファージにおける鉄イオンの制御(第 4 章)のそれぞれに注目し PDFO を利用した新たながん治療の創出を目的としたことが記されている。

第 2 章「Extracellular Iron and Tumor Redox」では、PDFO が細胞外の鉄イオンを除去することでがんに対する高濃度ビタミン C 治療の有効性が高まることについて述べられている。高濃度ビタミン C 治療ではがん組織内で H₂O₂ を発生させ、がん細胞内に移行すれば Fe²⁺イオンによるフェントン反応に基づきヒドロキシラジカルを生成し、強力な細胞死を誘導することができるが、細胞外の過剰鉄イオンによって H₂O₂ のがん細胞内への移行が妨げられている可能性について実験的に示唆している。そこで、PDFO を用いて細胞外の鉄イオンを除去することで、in vivo においても高濃度ビタミン C 治療の有効性を高めることができたことが記載されている。

第 3 章「Intracellular Iron (Tumor Cell) and Heme Metabolism」では、PDFO ががん細胞内の鉄イオンを除去することで 5-アミノレブリン酸(5-ALA)を利用した光線力学治療(PDT)の有効性が高まることについて述べられている。5-ALA はがん細胞に取り込まれた後に光増感剤として機能するプロトポルフィリン IX (PpIX)の生合成に利用されるが、過剰鉄イオンの存在によって PpIX がへムへと変換される。そこで、PDFO を用いてがん細胞内の濃度を減少させることで、5-ALA 投与後のがん細胞内の PpIX 量が増大し、固形がんに対する PDT の有効性を高めることができたことが記載されている。

第 4 章「Iron in Tumor-Infiltrated Immune Cells and Immunosuppression」では、PDFO が腫瘍関連マクロファージ(TAM)に鉄イオンを送達することで TME を炎症性環境に変化させ、がん免疫治療の有効性が高まることについて述べられている。TAM では極性と細胞内鉄イオン濃度が関連しており M2 マクロファージでは鉄イオン濃度が低下していることが知られているが、PDFO はがん細胞より効率的に TAM に取り込まれ、細胞外の鉄イオンを TAM 選択的に送達できる特性を有することを明らかにしている。その結果、PDFO を投与したマウスでは、組織浸潤性マクロファージの増加、制御性 T 細胞(Treg)の減少等が認められ、抗 PD-L1 抗体との併用治療では顕著な抗腫瘍効果が確認できたことから、PDFO ががん免疫治療において新たな治療戦略をもたらすことが述べられている。

第 5 章「Summary: Polymeric Iron Chelator and Cancer Treatment」では、本研究の成果が総括され、将来展望が述べられている。

第 6 章「Experimental Agents, Equipment and Methods」では、本研究で使用した試薬の詳細や入手先、細胞および動物モデル、詳細な実験方法が述べられている。

これを要するに、本論文では、TME における鉄イオンの役割に基づいて高分子鉄キレート剤を利用した様々ながん治療法を提唱し、その有用性を実証することに成功しており、学術上貢献するところが大きい。よって本論文は博士（学術）の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。