

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	HIF標的プロドラッグTOP3と化学治療薬の併用治療によるすい臓がんの治療効果の検証
Title(English)	Evaluation of the efficacy of HIF-targeting prodrug TOP3 in combination with chemotherapeutic drugs for pancreatic cancer treatment
著者(和文)	HoangThiHongNgoc
Author(English)	Thi Hong Ngoc Hoang
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10329号, 授与年月日:2016年9月20日, 学位の種別:課程博士, 審査員:近藤 科江,田川 陽一,丸山 厚,田口 英樹,小倉 俊一郎
Citation(English)	Degree:., Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10329号, Conferred date:2016/9/20, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻： Department of	生体分子機能工学	専攻	申請学位 (専攻分野)： 博士 Academic Degree Requested	Doctor of (工学)
学生氏名： Student's Name	Hoang Thi Hong Ngoc		指導教員 (主)： Academic Advisor(main)	近藤 科江
			指導教員 (副)： Academic Advisor(sub)	田川 陽一

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

本論文は英語で書かれ、「Evaluation of the efficacy of HIF-targeting prodrug TOP3 in combination with chemotherapeutic drugs for pancreatic cancer treatment」と題し、5章から構成されている。

第1章「General Introduction」では、腫瘍内の低酸素微小環境とそこで活性化される低酸素誘導転写因子 hypoxia inducible factor-1 (HIF-1)について述べている。HIF-1は、 α サブユニット (HIF-1 α)と β サブユニット (HIF-1 β)からなる二量体で、HIF-1 α タンパク質の安定性は、細胞の酸素センサー HIF-prolyl hydroxylases によって制御されており、低酸素環境では安定であるが、通常酸素環境では速やかに分解される。低酸素環境で安定した HIF-1 α は、HIF-1 β と結合し hypoxia-response element (HRE)と呼ばれる塩基配列に結合し、腫瘍細胞において、エネルギー代謝の解糖系シフト、血管新生亢進、治療抵抗性獲得や悪性化亢進に関与する様々な遺伝子を制御していることを述べている。

第2章「Pancreatic cancer cell lines are resistant to chemotherapeutic drugs gemcitabine and TS-1 under hypoxic conditions」では、すい臓がんが、腫瘍のなかでも低酸素性が強く、HIF-1活性が高いことが知られており、すい臓がんに対する標準治療薬 Gemcitabine と TS-1 (5-FU が主成分)の効果について、ヒトすい臓がん細胞 SUIT-2 を用いて調べたところ、低酸素環境で培養した SUIT-2 は、通常酸素環境で培養した SUIT-2 に比べて、Gemcitabine や 5-FU に抵抗性で、薬剤有効濃度 EC50 が有意に高くなったことを述べている。

第3章「Evaluation of the efficacy of TOP3 in vitro」では、近藤研で独自に開発した融合タンパク質製剤 TOP3 が、HIF-1と同様に、通常酸素環境では速やかに分解し、低酸素環境で特異的に安定化して、細胞死を誘導するという作用機序について述べている。更に、精製した TOP3 を用いて、低酸素環境で培養した SUIT-2 に TOP3 を作用させた結果、単独でも、Gemcitabine や 5-FU と併用した場合でも、TOP3 が低酸素環境で培養した SUIT-2 を効率よく死滅させたことを述べている。

第4章「Evaluation of the efficacy of TOP3 in vivo in combination with gemcitabine and TS-1」では、SUIT-2 をヌードマウスのすい臓に同所移植するモデルを用いて、TOP3 の効果を検証した実験について述べている。HIF-1 の結合配列 HRE を組み込んだ 5HRE-luciferase レポーター遺伝子を SUIT-2 に導入し、SUIT-2 における HIF-1 活性を、生体発光イメージング装置を用いて非侵襲的に経時観察することで、治療したマウスの Gemcitabine、TS-1、TOP3 の治療効果を評価した実験手法を述べている。更に、すい臓がん同所移植モデルマウスに対し、Gemcitabine、TS-1、TOP3 の各々単独治療、Gemcitabine + TOP3、TS-1 + TOP3 の併用治療を行ったところ、単独治療に比べて、併用治療を行った方が、すい臓がんの進行は遅くなり、有意な延命効果が得られたことが述べてある。

第5章「Concluding remarks and future perspectives」では、第2章から第4章の内容について、総括し、標準治療薬が有効に作用しない低酸素環境が、がん治療にとって問題であったが、TOP3 を併用することで、より良い治療効果が得られることを述べ、TOP3 の実用化によりがん治療が改善できる可能性があるという今後の展望を述べている。

本研究の成果は、HIF-1 タンパク質の酸素依存的分解機構をテクノロジーとして応用し、低酸素環境のがん細胞を死滅させることで、すい臓がんにおける治療効果の増強に繋がれるという事をしめし、タンパク質制御機構の臨床応用に重要な知見をもたらした。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1 copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、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。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

(博士課程)
Doctoral Program

論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻 : Department of	生体分子機能工学	専攻	申請学位 (専攻分野) : Academic Degree Requested	博士 (工学)	Doctor of
学生氏名 : Student's Name	Hoang Thi Hong Ngoc		指導教員 (主) : Academic Advisor(main)	近藤 科江	
			指導教員 (副) : Academic Advisor(sub)	田川 陽一	

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

This article is written in English and, titled "Evaluation of the efficacy of HIF-targeting prodrug TOP3 in combination with chemotherapeutic drugs for pancreatic cancer treatment" is comprised of five chapters.

In Chapter 1 "General Introduction", hypoxic tumor microenvironment, structure and functions of hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) and the oxygen-dependent regulation of its α -subunit (HIF-1 α), which is stable under hypoxic conditions but immediately degraded in normoxia, are described.

In Chapter 2 "Pancreatic cancer cell lines are resistant to chemotherapeutic drugs gemcitabine and TS-1 under hypoxic conditions", characteristics of pancreatic cancer and its standard therapeutic drug Gemcitabine and TS-1 (5-FU a chief ingredient) are described.

In Chapter 3 "Evaluation of the efficacy of TOP3 in vitro", functional mechanism of fusion protein prodrug TOP3 and its efficacy on hypoxic SUIIT-2 in treatments alone or together with Gemcitabine and 5-FU are described.

In Chapter 4 "Evaluation of the efficacy of TOP3 in vivo in combination with gemcitabine and TS-1", the treatment experiments of orthotopic pancreatic cancer model mouse with Gemcitabine, TS-1, and TOP3 is described. The treatment with combination of Gemcitabine+TOP3, TS-1+TOP3 exhibited less progressed pancreatic cancer and longer survival than the mice treated with monotherapy.

In Chapter 5 "Concluding remarks and future perspectives", summary of Chapter 2 - Chapter 4 and the future prospects are described.

In summary, the knowledge obtained by this study that eradication of hypoxic cancer cell leads to improved therapeutic outcome of pancreatic cancer patients by TOP3, which makes the best use of the oxygen-dependent regulatory mechanism of HIF-1 α protein, brings the knowledge that the regulatory mechanism of proteins can be important in clinical application, and significantly contributes to engineering and industry.

備考 : 論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note : Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意 : 論文要旨は、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。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).