

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)	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		Hoang Thi Hong Ngoc	
		氏名	職名		氏名	職名
論文審査 審査員	主査	近藤 科江	教授	審査員	小倉 俊一郎	准教授
	審査員	田川 陽一	准教授			
		丸山 厚	教授			
		田口 英樹	教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

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、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いる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られている。

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。

これを要するに、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が、すい臓がんにおける治療効果の増強に繋がれるという本研究で得られた TOP3 融合タンパク質に関する知見は、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、工学上並びに工業上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士 (工学) の学位論文として十分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。