

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	腫瘍深部モデルにおけるアミノレブリン酸を用いた光線力学療法の評価
Title(English)	Evaluation of 5-aminolevulinic acid based photodynamic therapy under deep-seated tumor model
著者(和文)	中山沢
Author(English)	Taku Nakayama
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11967号, 授与年月日:2021年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:小倉 俊一郎,小島 英理,中村 浩之,西山 伸宏,堤 浩
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11967号, Conferred date:2021/3/26, 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	中山 沢	
		氏名	職名	氏名	職名
論文審査 審査員	主査	小倉 俊一郎	准教授	堤 浩	准教授
	審査員	小島 英理	教授		
		中村 浩之	教授		
		西山 伸宏	教授		

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「腫瘍深部モデルにおけるアミノレブリン酸を用いた光線力学療法の評価」と題し、6章より構成されている。

第1章「序論」では、がんの光線力学療法 (Photodynamic Therapy) の歴史や、アミノレブリン酸 (Aminolevulinic acid, ALA) の細胞内における代謝、ポルフィリンおよびヘム生合成経路、あるいは休眠がん細胞 (Dormant Cancer Cells) や3次元培養に関する先行研究の知見について概説するとともに、腫瘍深部における治療効果の評価を解決すべき問題点として提起し、本研究の背景と目的について示している。

第2章「3次元培養スフェロイドおよび高密度2次元培養におけるがんの休眠性」では、がん細胞の細胞休眠性が細胞密度と正比例するとの仮説を提唱し、休眠がん細胞の4条件である増殖の抑制、細胞の生存、代謝の抑制、再活性化をそれぞれ検証している。その結果、細胞の密度依存的に休眠性が亢進することを示している。また、構築した休眠がん細胞モデルは抗がん剤2種 (Cisplatin, 5-FU) に対して治療抵抗性を持つことも示している。以上の結果より、上記の仮説が正しいと判断し、以降の研究において高密度培養のがん細胞を休眠がん細胞モデルとして用いることとしている。

第3章「休眠がん細胞における PpIX 蓄積および ALA-PDT 効果の評価」では、第2章において構築した休眠がん細胞モデルに ALA を投与し、PpIX の蓄積評価、PpIX 蓄積後の光照射による殺細胞効果の評価、ポルフィリン代謝に関わるトランスポーターの発現評価を行っている。細胞の休眠性に正比例して、がん細胞における PpIX 蓄積が増加し、光照射による細胞毒性も増大することを明らかとしている。続いて、細胞増殖抑制剤を用いて非休眠がん細胞を休眠がん細胞へと誘導し、ALA 投与後の PpIX 蓄積ならびに光照射による細胞毒性を調べたところ、細胞増殖抑制剤によって PpIX 蓄積が増加し、光照射による細胞毒性も顕著に増大しており、薬剤による休眠の誘導も可能であると結論している。

第4章「ALA 添加後の光照射が種々の遺伝子発現応答に与える影響」では、PpIX が蓄積した細胞に細胞死が生じない程度の弱い光照射を受けた際の細胞の挙動ならびに遺伝子発現を調べている。その結果、生じた活性酸素によって H0-1 の発現が亢進し、H0-1 の発現亢進ががん抑制遺伝子 p21 の発現も亢進させることを明らかとしている。

第5章「ALA 添加後の低用量光照射ががん細胞増殖に与える影響」では、がん細胞に対して細胞死が誘導されない程度の ALA 濃度および光照射条件を探索し、遺伝子発現ならびに細胞生存率を調べている。がん細胞においても、がん抑制遺伝子である p21 の発現亢進は認められたのみならず、他の複数遺伝子もがん細胞の増殖を抑制するように発現に変化が生じることを明らかとしている。また、長期的な細胞増殖試験においても光照射によって有意に増殖速度の抑制が確認されている。以上の結果より、ALA 投与後の光照射によって細胞死が誘導されなかったがん細胞に対しても、がんの増殖抑制効果が期待できることを示唆している。

第6章「総括」では、本研究の結論をまとめ、今後の展望ならびに課題について述べている。

以上を要するに、本論文は腫瘍深部における ALA を用いた光線力学療法の評価モデルを構築し、高密度の腫瘍深部においては細胞が休眠状態へ誘導されやすく、PpIX 蓄積が増加するとともに同量の光照射を行った場合は殺細胞効果も大きいこと、光の減衰が生じて光量が不十分である場合においてもがん細胞は増殖が抑制され抗腫瘍効果を示すことを明らかにしたものであり、工学上なら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。