

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Pivotal roles of aminolevulinic acid (ALA) uptake transporters in ALA-photodynamic therapy
著者(和文)	LaiHung Wei
Author(English)	Hung Wei Lai
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12109号, 授与年月日:2021年9月24日, 学位の種別:課程博士, 審査員:小倉 俊一郎,西山 伸宏,小島 英理,三重 正和,堤 浩
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12109号, Conferred date:2021/9/24, 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	Lai Hung Wei	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	小倉 俊一郎	准教授	堤 浩	准教授
	審査員	小島 英理	教授		
		西山 伸宏	教授		
三重 正和		准教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「Pivotal roles of aminolevulinic acid (ALA) uptake transporters in ALA-photodynamic therapy」と題し、5章より構成され、英語で書かれている。

第1章「Introduction」では、癌の光線力学療法(Photodynamic Therapy, PDT)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、ALA添加後のプロトポルフィリンIX(PpIX)蓄積のメカニズム、PpIXに光照射した後の細胞死メカニズムについて概説している。さらにALAの取り込みに関与するトランスポーター、悪性度の高い癌細胞におけるトランスポーターの発現について述べるとともに、ALAの取り込みに関与するトランスポーターの役割がALA-PDTにおいて特に重要であると提起し、本研究の背景と目的について示している。

第2章「Role of transporters in cellular ALA uptake in cancer cells」では、様々な癌細胞株においてALAの取り込みに関与するトランスポーターのPpIX蓄積に対する役割について調べている。その結果、4種類のトランスポーター(PEPT1、PAT1、TauT、GAT2)がALAの取り込みに関わり、それらの発現は癌細胞によって多様性があることを見出している。また、それらのトランスポーターの発現抑制によって、細胞へのPpIX蓄積量が抑制されることを示し、上記4種類のトランスポーターはPpIX蓄積において重要な役割を果たしていることを見出している。さらに、それらのトランスポーターに対する阻害剤を用いることによって、細胞へのPpIX蓄積量を抑制できることを見出し、過剰なPpIXの蓄積を抑制するプロセスを確立している。

第3章「Role of transporter inhibitors to increase specificity of ALA uptake in tumors」では、種々の正常細胞株と癌細胞株に対するALAの取り込みに関わるトランスポーターの発現量、PpIXの蓄積量を調べ、ALA-PDTにおけるトランスポーター阻害剤の併用効果を調べている。その結果、上記4種類のトランスポーターは癌細胞のみならず、正常細胞にも発現していることを明らかにしている。この事実は、ALA投与によって正常細胞においてもPpIXが蓄積し、ALA-PDTの際に正常組織にダメージをもたらす要因として考えられている。そこで第2章で見出したトランスポーターの阻害剤を併用したところ、適切な阻害剤を用いることによって、ALAの取り込みを正常細胞のみ阻害することに成功し、ALA-PDTの特異性の向上が達成されている。この結果は、ALAと癌患者の腫瘍細胞・正常細胞を調べることによって選択される阻害剤を併用するALA-PDTの新たなテーラーメイド医療への展開を示唆するものと結論付けられている。

第4章「Efficiency of ALA-PDT based on ALA uptake transporters in a cell density-dependent malignancy model」では、異なる細胞密度におけるALA-PDTにおける殺細胞効果、PpIX蓄積量、ALA取り込みに関わるトランスポーターの発現を調べている。その結果、細胞密度が高い場合では細胞密度が低い場合と比較して、ALA取り込みに関わるトランスポーターが高発現しており、高いPpIX蓄積量に加えて高い殺細胞効果を観測している。さらに、このPpIX蓄積量はALA取り込みに関わるトランスポーター阻害剤の添加によって減少することを示している。悪性度の高い腫瘍では細胞密度が高く、トランスポーターの発現パターンも大きく異なることから、これらの結果はALA-PDTが悪性度の高い癌に対する有効な治療法である可能性を示唆していると結論している。

第5章「Summary」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ALAの取り込みに関わるトランスポーターの役割を調べ、正常細胞に対するALA取り込みを抑えることによるALA-PDT治療特異性の向上に関するプロセスを示し、高密度環境下における腫瘍に対するALA-PDTの可能性を示したものであり、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。