

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 先 第 252 号	氏 名	島村 義樹
審査委員	主査 松木 均 副査 中村 嘉利 副査 宇都 義浩		
学位論文題目	5-アミノレブリン酸と超音波の併用による乳がん細胞に対する抗腫瘍活性の評価と作用機序の解明		
審査結果の要旨	<p>本研究は、効果的かつ低侵襲的な乳がんの新規治療法を開発するために、薬事承認されている5-アミノレブリン酸（ALA）と超音波を用いて乳がん細胞に対する抗腫瘍活性の評価と作用機序の解明を目標とする。ALAと超音波の併用（ALA-SDT）による抗腫瘍活性については、腫瘍細胞、腫瘍移植鶏卵、腫瘍移植マウスでそれぞれ評価しており、腫瘍細胞では20-30%程度の弱い抗腫瘍効果しか示さなかったが、腫瘍移植鶏卵および腫瘍移植マウスでは抗癌剤のアドリアマイシンと同程度の強い抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。よって、ALA-SDTは腫瘍細胞に対する殺細胞活性だけでなく、腫瘍組織に対する複合的な抗腫瘍活性を有することが示唆された。</p> <p>また、ALA-SDTの作用機序については、まず活性酸素の生成について評価しており、ALA-SDTは細胞質ではなくミトコンドリアで有意な活性酸素の増加を示すことを明らかにした。さらに、ミトコンドリア膜電位の消失も観察されたことから、ミトコンドリアがALA-SDTの標的小器官の1つであることが示された。一方、超音波を照射</p>		

した時の PpIX の NMR スペクトルに変化は確認されず、また、HPLC 分析でも PpIX の保持時間やピーク面積に変化が見られなかったことから、PpIX は超音波照射によって分解および構造変化しないことが示された。そこで、OH ラジカル発生剤である tert-butyl hydroperoxide (tBHP) と PpIX の共存下で OH ラジカル産生を評価したところ、PpIX 量に依存して OH ラジカルの大幅な増加が確認されたことから、PpIX は tBHP 由来の OH ラジカル産生を促進するか、もしくはラジカル捕捉剤との反応を増強することが示唆された。以上の結果より、ALA-SDT は強い *in vivo* 抗腫瘍活性を有すること、また、ALA-SDT の抗腫瘍作用に関する作用機序として、ミトコンドリアに局在する PpIX と超音波によって活性酸素が発生し、その活性酸素とミトコンドリア膜脂質との反応を PpIX が促進・増強することでミトコンドリア損傷が生じ、アポトーシスによる抗腫瘍効果を発揮することが証明された。

以上本研究は、効果的かつ低侵襲的な乳がんの新規治療法の開発に向けて、ALA と超音波の併用がミトコンドリア損傷を介して乳がん細胞に対して強い抗腫瘍活性を発揮することを証明した極めて重要な研究であり、本論文は博士（工学）の学位授与に値するものと判定する。