## 新規抗癌剤スクリーニングシステムの開発およびヒト胎盤抽出物の癌細胞増殖抑制効果に関する研究

山口, 慶枝

https://doi.org/10.15017/1500795

出版情報:九州大学, 2014, 博士(農学), 課程博士

バージョン:

権利関係:全文ファイル公表済

氏 名	山口慶枝						
論 文 名	新規抗癌剤スクリーニングシステムの開発およびヒト胎盤抽出物の癌細胞増						
	殖抑制効果に関する研究						
論文調査委員	主査	九州大学	職名	教授	氏名	伊東	信
	副査	九州大学	職名	教授	氏名	立花	宏文
	副査	九州大学	職名	准教授	氏名	沖野	望

## 論文審査の結果の要旨

抗癌剤スクリーニングの精度と効率を上げるためには、できるだけ生体内の環境を再現し、しかもハイスループットな *in vitro* 評価系の構築が求められる。また、肝癌に対する有効な治療薬は少なく、新規な抗癌剤の開発が望まれている。本論文は、3次元培養系による新規抗癌剤スクリーニングシステムの開発とヒト胎盤抽出物の肝癌細胞増殖抑制効果に関する研究を取り纏めたものである。

まず、シリカファイバーを基盤としたヒト癌細胞株の3次元培養系を構築している。3次元構造を構築した細胞は、単層培養系の細胞と比較して、薬剤耐性関連遺伝子群の発現亢進を伴う薬剤耐性能の向上、乳酸産生の亢進など生体内の癌細胞の特性をより生理的に反映していることを明らかにし、本法が抗癌剤スクリーニングの in vitro 評価系として優れていることを示している。

新規抗癌剤の開発を目指して、肝癌細胞株(HepG2、Huh-7)の増殖抑制効果を指標に、ヒト胎盤抽出液から癌細胞増殖抑制因子の単離・同定を試みている。その結果、グルタミン酸(Glu)とアスパラギン酸(Asp)にナトリウム、カルシウムを添加した混合物(EDSCA;3 mM Glu、3 mM Asp、12 mM NaCl、3 mM CaCl2)が、今回調べた条件下では既存の抗癌剤を上回る肝癌細胞の増殖抑制効果を示すことを明らかにしている。一方、EDSCA は正常肝細胞の増殖には殆ど影響を与えないという特長を示した。EDSCA 処理した肝癌細胞では、後期アポトーシスの指標を示す細胞数が増加したが、カスパーゼ非依存的で、ヌクレオソーム単位の DNA 断片化は見られなかった。また、細胞死の形態はネクローシスに近いことなどからアポトーシスとネクローシスの混合形態ではないかと推測している。また、その細胞死は PI3K/Akt/mTOR を介することを示唆している。さらに、EDSCA の主成分の Glu、Asp と混合促進剤リピオドールを VX2 肝臓担癌ウサギの肝動脈に投与したところ、肝腫瘍の有意な縮小を認めている。このように、EDSCA は 3 次元肝癌細胞培養系および肝臓担癌ウサギを用いた *in vivo* 系において癌細胞に特異的な増殖抑制効果を示し、肝癌治療に有効な抗癌剤候補として期待される。

以上のように、本研究は新規抗癌剤スクリーニング系を開発するとともに、ヒト胎盤抽出液の肝癌細胞増殖抑制因子を単離・同定したもので、細胞生物学、生化学に寄与する価値ある業績である。 よって、本論文提出者は博士(農学)の学位を得る資格を有すると認める。