

学位論文の内容の要旨

専攻	医学	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	19D730	氏名	土肥洋一郎
論文題目	Antitumor Effects of Orally Administered Rare Sugar D-Allose in Bladder Cancer		

(論文要旨)

膀胱癌の癌種別罹患数は第10位と、非常に発生率が高い癌である。その高い罹患率にも関わらず、他の癌腫と比較して、1990年代以降の膀胱癌患者の生存率は改善していないことが問題となっている。その背景には、根治的膀胱全摘除術後の高い再発率と転移性膀胱癌に対する薬物療法の不十分な治療成績(転移癌の5年生存率:7.7%)がある。そのため、転移性膀胱癌に対する新たな治療薬はアンメットニーズとなっている。

希少糖は自然界に存在量が少ない単糖とその誘導体と定義され、地球上の存在量は単糖全体の1%に満たない。しかし、香川大学は独自のバイオ技術により単糖からすべての希少糖を生産できる世界で唯一の研究機関である。そのため、我々はこれまでに希少糖のD-glucoseと異なる多様な生理活性をこれまで明らかとしてきた。そのなかでも希少糖の一種であるD-alloseは、肝細胞癌、肺非小細胞癌、および頭頸部癌に対して、thioredoxin-interacting protein (TXNIP)の発現亢進を介した抗腫瘍効果を発揮することが明らかとなっていていっている。そのTXNIPは抗酸化物質であるチオレドキシンの発現を低下させ、続く腫瘍細胞内のreactive oxygen species (ROS)濃度の上昇から、最終的に強い抗腫瘍効果を示すことが知られている。現在までに、「泌尿器科癌」に対するD-alloseの抗腫瘍効果や「経口投与」の抗腫瘍効果を検証した研究報告はない。そこで我々は、これまで未報告の膀胱癌に対するD-alloseの抗腫瘍効果をin vitro研究で評価すると共に、臨床導入を目指し経口投与の効果をxenograft mice modelで検証した。

まず、我々は膀胱癌細胞株に対するD-alloseの抗腫瘍効果の検討を行った。3種類のヒト膀胱癌細胞株(RT112、253J、J82)を対象としD-allose(濃度10、25、50mM)を投与し、cell viabilityをMTT assayで検討した。D-alloseは3種類すべてのヒト膀胱癌細胞株で濃度依存性にcell viabilityを有意に低下させた。次に抗腫瘍効果のメカニズムを検討するため、TXNIPの発現を検討した。Western blottingでは、D-allose(濃度10、25、50mM)投与後の3種類すべてのヒト膀胱癌細胞株で濃度依存性にTXNIPの発現を促進させた。さらにFACS解析では、そのヒト膀胱癌細胞内のROS濃度の有意な上昇を誘導した。また抗酸化剤であるグルタチオンとD-alloseの共処理により、D-alloseによるヒト膀胱癌細胞内のROS濃度の上昇とcell viabilityの阻害が抑制された。以上、in vitroの結果によって、D-alloseの膀胱癌細胞に対するTXNIP発現を介したROS濃度上昇による抗腫瘍効果を証明した。

次に、D-alloseの経口投与の抗腫瘍効果と安全性を検証すべく、ヒト尿路上皮癌細胞(RT112)を皮下移植したxenograft mice modelにD-allose(400mg/kg)を経口投与した。D-allose投与群ではコントロール群(生理食塩水投与)と比較して腫瘍体積の増大が有意に抑制された。また腫瘍組織の病理学的評価では、D-allose投与群で腫瘍組織内の壊死面積の増加、腫瘍細胞の核分裂割合の減少を示した。さらにD-allose投与群でマウス体重への影響は認めず、肝や腎に病理学的な組織学的変化を認めなかった。以上、in vivoの結果によって、D-alloseの経口投与は有害反応なく、腫瘍体積の増大を抑制し、腫瘍細胞の分裂を低下させることを証明した。

本研究により、D-alloseの経口投与法の安全性と、膀胱癌に対するTXNIPの発現を介したROS濃度上昇を伴う増殖抑制効果を初めて明らかにした。現在、転移性膀胱癌に対して、シスプラチンをベースとした全身化学療法や免疫チェックポイント阻害薬が推奨されているが、それらの有害事象は大きな問題となっている。膀胱癌は高齢

者に多いため、その有害事象を危惧した不十分な治療は癌特異的死亡に繋がる。このD-alloseの経口投与法による抗腫瘍効果に加え、安全性を示した本研究の結果は、D-alloseの経口投与の膀胱癌治療への臨床応用の可能性を高めるものである。

掲載誌名	International Journal of Molecular Sciences 第 23巻, 第 12号		
(公表予定) 掲載年月	2022年 6月	出版社(等)名	MDPI
Peer Review	有・無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1,500字以内にまとめてください。