

学位論文審査の結果の要旨

令和 4 年 12 月 19 日

審査委員	主 査	金西賢治		
	副主査	辻 晃仁		
	副主査	舛形 尚		
願 出 者	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			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格	<input type="radio"/> 不合格	(該当するものを○で囲むこと。)	

[要 旨]

膀胱癌の癌種別罹患数は第10位と、非常に発生率が高く、特に高齢者で多い癌腫である。ステージ1の筋層非浸潤性膀胱癌でも高率に再発し、さらには筋層浸潤性へ高率に進展する。筋層非浸潤性膀胱癌の5年生存率は88%に比べて、筋層浸潤性膀胱癌の5年生存率は46-63%と生存率が低い。さらに転移性膀胱癌の標準治療はシスプラチンをベースとした化学療法と免疫チェックポイント阻害薬だが、5年生存率が15%と予後は不良であり、それらの有害事象の発生は不可避である。このような背景から、膀胱癌は効果的でより安全性の高い治療が求められている。そこで、肝細胞癌、肺癌、頭頸部癌で抗腫瘍効果が報告されている希少糖D-alloseに着目した。D-alloseはこれまでの食経験でも安全性は高い。本研究の目的は、膀胱癌細胞株に対するD-alloseの抗腫瘍効果の検討と、臨床導入を目指した経口投与の効果をxenograft mice modelで検証することであった。抗腫瘍効果の検討として、MTT assayでD-alloseが3種類のヒト膀胱癌細胞株で濃度依存性にcell viabilityを有意に低下させることを示した。メカニズムの検討として、Western blottingでD-allose投与後、濃度依存性にTXNIPの発現を促進させ、FACS解析でヒト膀胱癌細胞内のROS濃度の有意な上昇を誘導することを示した。さらに癌細胞内ROS濃度上昇と抗腫瘍効果の関連を検証するため、抗酸化剤グルタチオンとD-alloseの共処理を行い、D-alloseによるヒト膀胱癌細胞内のROS濃度の上昇とcell viabilityの阻害が抑制されることを確認した。次に、D-alloseの経口投与の抗腫瘍効果と安全性を検証するため、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、腫瘍体積の増大が有意に抑制と病理学的評価では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確認した。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 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、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。このD-alloseの経口投与方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と考えられた。

本研究に関する学位論文審査委員会は令和4年12月19日に行われた。

本研究は希少糖D-alloseに関して経口投与方法で膀胱癌に対してTXNIP発現を介したROS濃度上昇による抗腫瘍効果あることを指摘したもので、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は膀胱癌治療の切実な課題に対するアンメットニーズ満たす可能性があり意義があり、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士(医学)の学位論文に十分値するものと判定した。

審査においては

1. 膀胱癌の発癌にROSが関係しているか。
2. in vivoで膀胱癌細胞株RT112を選択した理由。
3. 抗腫瘍作用は、細胞老化、cell cycle arrestあるいはアポトーシスか。それについての検討は行ったか。
4. D-alloseのカロリーとin vivoでのD-alloseの投与量について。
5. 臨床応用に向けての課題について。
6. 臨床試験での評価項目とその方法について具体的な展望について。
7. D-alloseの膀胱内注入療法などの局所投与で抗腫瘍効果は期待できるか。
8. 膀胱癌はmicrosatellite instability (MSI)が高い癌種か。
9. 再発率の高い膀胱癌細胞株で研究したか。
10. 他の泌尿器癌に応用する予定はあるか。
11. D-alloseにより糖代謝は影響を受けるか。
12. TXNIP上昇からROS産生の中のメカニズムについて。
13. TXNIPは酸化ストレスを上げるか。
14. in vivoでD-allose治療を行ったマウスでのTXNIPの発現を観察したか。
15. D-alloseは90%未変化で尿中排泄する点で、少量のD-alloseでも膀胱癌に対して治療効果が期待できるか。

など多数の質問が行われた。申請者はいずれも明確に回答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

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

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。