

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 | 18D717 | 氏 名 | 鈴木 健太 |
| 論文題目 | Antiproliferative effects of D-allose associated with reduced cell division frequency in glioblastoma. | | |
| (論文要旨) | | | |
| <p>【目的】神経膠芽腫Glioblastoma (GBM) は脳腫瘍の15%を占める。現在では分子標的薬なども含めた放射線化学療法が標準的な治療方法となっているが、依然として予後の不良な脳腫瘍の一つである。希少糖は自然界に存在する量が少ない糖の総称であり、現在およそ50種類が確認されている。近年の研究で、その一つであるD-alloseが肝細胞癌、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌などの様々な固形癌に対して、抗腫瘍効果を発揮することが報告されている。本研究では、ヒトGBM細胞株 (U251MG、U87MG) を用いて、D-alloseのGBMに対する効果につき検討した。</p> <p>【方法】In vitroにおいて、GBM細胞株をD-allose処理して各種検討を行った。3-50mM D-alloseを添加したmediumでヒトGBM細胞株を48時間培養し、WST-1 assayでCell proliferationを評価した。マウス胚線維芽細胞MEF株においても同様な処理を行い、D-alloseの正常細胞への影響を評価した。つづいて、Cell cycleについて、50mM D-allose添加mediumで24時間培養した後、Propidium ionideを標識としたFlow cytometryで評価した。さらにApoptosisについて、50mM D-allose添加mediumで72時間培養した後、Annexin V/ Propidium ionideを標識としたFlow cytometryで評価した。最後に細胞分裂回数についてはLabel retaining assayの手法で、CytoTell™ Ultragreenで蛍光試薬処理したGBM細胞株を50mM D-allose添加mediumで96時間培養した後、Flow cytometryで評価した。In vivoにおいては、ヌードマウスを用いてU87MGの皮下腫瘍モデルを作成後、D-allose添加生理食塩水あるいは生理食塩水単独の腹腔内投与を連日行い、腫瘍体積の増加推移を比較検討した。さらに摘出検体の病理検討も行った。なお、検討試料のD-alloseおよび対照試料のD-glucoseは、香川大学国際希少糖研究教育機構より提供された。</p> <p>【結果】U251MGおよびU87MGともに、D-allose処理により用量依存性に細胞増殖が抑制された ($p < 0.01$, $n=12$, 10-50mM)。その際、糖質浸透圧を考慮し、同濃度のD-glucose処理細胞とも比較検討したが、有意に抑制されていた ($p < 0.01$, $n=12$, 5-50mM)。MEF細胞株においてはD-alloseによる増殖抑制効果は認められなかった ($p=0.99$, $n=12$)。抗腫瘍効果の機序につき、Cell cycle arrest誘導 ($p > 0.059$, $n=4$) やApoptosis誘導 ($p > 0.075$, $n=3$) につき評価を行ったが、明らかではなかった。細胞分裂回数については、U251MG ($p = 0.012$, $n = 3$) およびU87MG ($p = 0.0075$, $n=3$) 有意に抑制されていた。In vivoにおいては、21日目で腫瘍体積に有意差を認め ($p=0.03$, $n=9$)、30日目にsacrificeおよび摘出した検体においても有意差を認めた ($p=0.048$, $n=9$)。HEおよびKi67、γH2AXの各染色において明らかな変化を認めなかった。</p> <p>【結語】本研究では、In vitroおよびIn vivoともに、D-alloseによるGBM細胞株の増殖抑制効果が示された。細胞分裂回数の減少しているものの、apoptosis誘導やcell cycle arrest誘導との関連は低く、Cell cycle全体が減速している可能性が示唆された。</p> | | | |

| | | | |
|-------------------|--|-----------|-----------------|
| | | | |
| 掲 載 誌 名 | Scientific Reports, (2023) 13: 19515, (https://doi.org/10.1038/s41598-023-46796-4) | | |
| (公表予定) 掲 載 年 月 | 2023 年 11 月 | 出版社 (等) 名 | Nature research |
| 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。