

学位論文の内容の要旨

専攻	分子情報制御委託	部門	病態制御医学
学籍番号	11D740	氏名	林田 有史
論文題目	Invention of a novel photodynamic therapy for tumors using a photosensitizing PI3K inhibitor		
(論文要旨)			
<p>【背景および目的】 光線力学療法 (photodynamic therapy ; PDT) は、光感受性物質を生体内に投与し標的とする組織に集積させた後、特定波長の光を照射することにより、光と光感受性物質 (photosensitizer) の反応で産生される活性酸素 (reactive oxygen species ; ROS) で標的細胞を障害する治療法である。腫瘍領域においては、腫瘍に親和性のある光感受性物質が用いられる。腫瘍親和性光感受性物質は腫瘍に多く集積し正常組織に集積しにくいいため、正常細胞への障害が少なく、光照射部位にのみ細胞障害を発生させるためより選択的な治療が可能であると考えられている。</p> <p>XL147は、ATP競合により腫瘍細胞に多く発現するclass I PI3Kを阻害する新規抗がん剤である。我々は、XL-147をPI3K阻害剤として用い前立腺がん由来PC3細胞株のライブイメージング観察を行っている際に、XL147存在下で青色光(430nm)を照射すると数分で細胞死にいたることを偶然発見した。このことからXL147のがん治療に向けたphotodynamic therapy (PDT)応用に着想した。</p> <p>本研究では、XL147の光活性化によるがん細胞に対する障害性を明らかにし、その機序を解明することによって、抗がん剤であるXL147がPDTにおけるphotosensitizerとして有用か否かを明らかにする。</p>			
<p>【方法】 前立腺がん由来PC3細胞株を用いて、0.2-2μMのXL147存在下に青色光(430nm)をPC3細胞に照射し、その形態変化について蛍光顕微鏡観察下に光照射を行いながら15秒毎にタイムラプス画像を取得し、動画観察解析を行った。細胞障害の指標として細胞障害の初期に出現するbleb(細胞表面に出現する泡状の突起)、細胞腫大・空胞状変性を用いた。各条件の元、会得したタイムラプス画像からbleb出現までの時間を測定し解析した。細胞障害の機序を解明するため、ROS/Superoxide Detection kitを用いてXL147存在下に光照射を行いROSの産生を測定した。</p>			
<p>【結果】 0.2-2μMのXL147存在下で、青色光(430nm)を照射されたPC3細胞は数分以内に細胞表面にblebを生じ、次いで細胞小器官の空胞化が起き15分以内に死に至った。この細胞障害の程度は、XL147の濃度と照射光強度に依存していた。XL147単独の場合、光照射単独の場合には細胞障害は認めなかった。XL147存在下に500nmもしくは560nmの光照射を行っても細胞障害を認めなかった。PI3Kと結合するLY294002もしくはwortmanninを投与した後にXL147を投与した群では、細胞障害発生までの時間が有意に延長した。ROSの蛍光検出試薬を用いた観察では、XL147存在下での青色光照射により細胞内に著しいROSの産生を認めた。</p>			

【結論】

XL-147 は生体内で PI3K と結合し、そこに青色光 (430nm) が照射されることで活性酸素を発生させ、細胞障害を引き起こすことが示唆された。この研究は、がん細胞に蓄積した抗がん剤に光照射することで PDT 効果によってがん細胞を死滅させるという新たながん治療法の可能性を拓く。

掲 載 誌 名	International Journal of Cancer			第	卷, 第	号
(公表予定) 掲 載 年・月	2016年	3月	出版社(等)名	John Wiley		
Peer Review	⑦			.	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。