

論文審査の結果の要旨

氏名：船 越 大 吾

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：アルキル化剤で修飾した pyrrole-imidazole (PI)ポリアミドの前立腺がん細胞に対する抗腫瘍効果の検討

審査委員：(主 査) 教授 中 山 智 祥

(副 査) 教授 松 本 太 郎 教授 櫻 井 裕 幸

教授 石 井 敬 基

[目的] 本研究の目的は、従来の octamer transcription factor 1 (OCT1)-pyrrole-imidazole polyamide (PIP)にアルキル化剤であるクロラムブシル(Chlorambucil: ChB)を複合することにより OCT1-PIP-ChB を合成し、前立腺がん細胞や各種がん細胞を用いて *in vitro* の効果を、またマウスを用いて *in vivo* の効果を観察し、抗腫瘍効果や有害事象の解析を行い新規治療薬としての可能性を検討することである。

[対象と方法] ヒト特異的な OCT1 の結合配列を認識する PIP に ChB を修飾した分子を設計し OCT1-PIP-ChB を合成した。比較する薬剤として OCT1-PIP、ChB を用いヒトがん細胞に対する増殖抑制効果を検討した。ヒト細胞はホルモン感受性前立腺がん細胞株 LNCaP、去勢抵抗性前立腺がんモデルではアンドロゲン受容体 (AR) 陽性の 22Rv1、AR 陰性の PC3、膵臓がん細胞株 BxPC3、大腸がん細胞株 HCT116、コントロールとして正常前立腺上皮細胞 RWPE と乳腺上皮細胞 MCF-10A を用いた。分子生物学的検討として 22Rv1 にてマイクロアレイ解析を行った上で、遺伝子発現に変化のあったものを定量的 reverse transcription-polymerase chain reaction で確認した。*in vivo* における検討では 22Rv1 細胞をマウスに皮下注射した Xenograft モデルに OCT1-PIP-ChB を腹腔内投与後、腫瘍サイズを測定した。

[結果] MCF-10A を除いた細胞株の検討での 50%阻害濃度 (IC50) は OCT1-PIP-ChB が他の薬剤に比べて最も低く、LNCaP、22Rv1 で他の細胞に比べて低かった。22Rv1 を用いたマイクロアレイ解析では DNA 二本鎖切断修復機構に関与する遺伝子群が最も多く抑制された。qRT-PCR での検討ではこのうち *NABPI*、*MAD2L2* の二つの遺伝子において発現の抑制を確認した。さらに 22Rv1 Xenograft モデルを用いて *in vivo* における増殖能への影響を検討したところ OCT1-PIP-ChB はコントロール群に比べて有意に腫瘍サイズの縮小を認めた。

[考察] 合成物質である OCT1-PIP にアルキル化剤 ChB を組合わせたことにより、より強い腫瘍増殖抑制効果を得ることになった。本研究では OCT1-PIP-ChB を投与したマウスに体重減少など有意な毒性徴候は見られなかったが更なる調査が必要である。また今後は患者由来がん細胞モデルなどにより臨床に近い検体を用いて前臨床試験を行い、同等な効果が認められるかさらなる研究が必要であると考えられる。

[結論] 本研究の結果は OCT1-PIP-ChB は AR 陽性前立腺がんに対して著しい増殖抑制効果を発揮する可能性を有し、新規治療薬に結び付く有用な実験データを示した。このように本論文は前立腺がんの新規治療薬としての可能性を示唆している観点から医学・社会に貢献すると思われる。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 4 年 2 月 24 日