

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 加納 三喜子

論 文 題 目

Cyclodextrin Conjugated α -Bisabolol Suppresses FAK Phosphorylation and Induces Apoptosis in Pancreatic Cancer

(膵臓癌に対するシクロデキストリン抱合化ビスアボロールによる FAK リン酸化抑制とアポトーシス誘導について)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 小寺 泰弘
名古屋大学教授

委員 安藤 雄一
名古屋大学教授

委員 芳川 豊史
名古屋大学教授

指導教授 江畑 智希

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

カモミールなどの植物から抽出される精油成分であるビスボロールは、膵癌などに対して抗腫瘍効果が期待されているが、その難溶性が課題であった。今回その難溶性を、シクロデキストリン (CD) を用いて改善させることでマウスへの経静脈投与を可能にさせた。可溶化させたビスボロール (CD-BSB) の有効性や CD 自体の影響を、*in vitro* および *in vivo* で確認している。膵癌細胞株を用いて、CD-BSB 投与による癌細胞生存率低下とアポトーシス誘導を認め、細胞骨格重合阻害作用も示唆された。さらに CD-BSB 投与により局所接着キナーゼ (FAK) のリン酸化抑制も認められたが、CD 自体の影響は認めなかった。マウス皮下発癌モデルで CD-BSB の経静脈投与の有効性を、ゲムシタビン (GEM) を用いて比較検討している。CD-BSB 群と GEM 群で Control 群と比較して有意な腫瘍体積の縮小効果を認め、CD-BSB は GEM と同等の効果が示唆された。CD-BSB は新規癌治療薬としての可能性を有しており、癌患者の予後改善への寄与が可能と考えられた。

本研究に対して、以下の点を議論した。

1. ビサボロールの溶媒として、以前は *in vitro* ではエタノール、*in vivo* ではオリーブオイルを用いていたがいずれも経静脈投与はできなかった。今回、可溶化の方法としてアルブミン等によるミセル化、リボソームによる抱合化なども検討したが臨床レベルまでの粒子の縮小化が困難であり塞栓などの副作用の可能性が高く断念した。CD は現在、工業製品、食料品、化粧品など既に広く溶媒として使用されており、有機分子が CD と包摂化合物を作ることにより可溶化、安定化、酸化防止など有機分子の性質を変化させることが可能とされており、さらに CD 自体にほとんど毒性がないことから溶媒として候補となり、経静脈投与可能な状態に至った。
2. ビサボロールはグリオーマや肺小細胞癌などに対する抗腫瘍効果について報告されているが、その他の癌腫に対しての報告例は少ない。今回、膵癌をターゲットとして選択しているのは、膵癌が未だに難治性悪性腫瘍の一つであり、患者予後改善のために新規治療薬が期待されていることと、我々の研究室で既に膵癌に対して抗腫瘍効果やそのメカニズムの一部が解明されていることが背景にある。他の癌腫に対して、どの程度効果があるのかは今後の課題である。
3. FAK リン酸化阻害による抗腫瘍効果は既に広く知られており、現在分子標的薬 FAK 阻害剤として Defactinib が卵巣癌や Kras 変異の非小細胞癌、悪性中脾腫に対して第 2 相試験まで実施されているが、副作用はいずれも Grade 1~2 の軽微なもので重篤なものの報告はされていない。FAK の作用機序は多岐にわたるため断定は難しいが、血管新生阻害があるため出血や高血圧のリスク、細胞周期に影響があるため胃腸障害や皮膚炎のリスクがあると予想される。

以上、適正な議論がなされたことにより、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号	氏 名	加納三喜子
試験担当者	主査 小寺 泰弘	副査 ₁ 安藤 雄一	
	副査 ₂ 芳川 豊史	指導教授 江畑 智希	
(試験の結果の要旨)			
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 溶媒としてシクロデキストリンを用いたことについて2. 膀胱癌をターゲットとしている理由と他の癌腫への効果について3. 作用機序としてのFAK阻害が、人へ与える影響（副作用）について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腫瘍外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>			