

別紙 1-1

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 勅使河原 利哉

論 文 題 目

Novel potential photodynamic therapy strategy using
5-Aminolevulinic acid for ovarian clear-cell carcinoma

(卵巣明細胞癌株における 5-aminolevulinic acid を用いた光線力学療法
の有用性の検討)

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

長谷川 好規 

名古屋大学教授

委員

高 橋 隆 

名古屋大学教授

指導教授

吉 川 史 隆 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、卵巣明細胞癌における 5-aminolevulinic acid (ALA) を用いた光線力学療法 : photodynamic therapy (PDT) の検討を行った。我々は 7 種の細胞株を用いて ALA-PDT の殺細胞効果を検証した。RMG1・RMG2・OVMANA 株では ALA-PDT の殺細胞効果を強く認めた。また遺伝子発現の解析では ALA の細胞内への取り込みに関わる PEPT1 の発現が、これら 3 種の株でのみ発現を認めた。ALA-PDT に最も抵抗性の株である ES2 株では、細胞外へのプロトポルフィリン IX (PpIX) の排出に関わる ABCG2 の発現を高く認めた。これらの結果より卵巣明細胞癌の ALA-PDT の効果には PEPT1・ABCG2 の遺伝子発現が関わっていることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 局所的な治療の ALA-PDT は卵巣癌に対しての根治的治療への適用は難しいと考えられる。そこで我々は手術の際の補助治療として使う事で治療効果が得られると考えた。卵巣癌の転移経路の一つに腹膜播種があり、初期の卵巣癌においてもしばしば認められる。卵巣癌の外科的根治術に加え、予防照射として顕微鏡的な播種への照射、再発しやすい箇所のだグラス窩や直腸側腔への照射を行う事で再発抑制効果が得られると考える。
2. 正常細胞では ALA は最終的にヘムに代謝されますが、癌細胞では中間産物である PpIX として蓄積します。腫瘍特異的に PpIX が蓄積する理由は全解明には至っていないが、PpIX をヘムに変換する酵素フェロキラーゼ (FECH) が癌細胞では低いいため、正常細胞に比べ PpIX が多く蓄積すると考えられている。本研究では正常細胞との比較は行っていないが、文献報告では臨床試験において膀胱癌と正常細胞の ALA 投与後の PpIX の蓄積量を比較しており、膀胱癌では正常細胞に比べ PpIX 蓄積量が顕著に増加していることが示されている。また膀胱癌では ALA の取り込みに関する PEPT1 の遺伝子発現も上昇していることが報告されている。
3. 脳腫瘍の細胞を用いたマウス皮下腫瘍モデルでは ABCG2 阻害剤であるゲフェチニブを ALA と併用することで PpIX 蓄積量の増加を認めたとの報告がある。本実験で用いた Fumitremorgin C は ABCG2 の強力な特異的阻害剤であるが、神経毒性の報告もあり *in vivo* での実験報告は少ない。MDR1 (ABCB1) に関しては、今回の報告には記載していないが、*in vitro* で我々も実験を行っている。ABCB1 阻害剤のベラパミルを ALA と併用した実験では PpIX 蓄積量の増加は認めず、同様に ABCB1 の基質であるパクリタキセルでも併用実験を行ったが PpIX 蓄積量の増加は認めなかった。

本研究は、卵巣明細胞癌における ALA-PDT の効果を検証し、重要な知見を提供した。以上の理由により、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	勅使河原利哉
試験担当者	主査		小林 弘	長谷川 好規
	指導教授		吉川 史隆	高橋 隆
<p>(試験の結果の要旨)</p> <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. 卵巣癌における今後の臨床応用について 2. 正常細胞・癌細胞とのALAの代謝における違い、また癌細胞において正常細胞と比べALAの取り込みの特異性はあるのか 3. ABCG2阻害剤の<i>in vivo</i>での使用について、また他のMDR (multidrug resistance) に関するトランスポーターとALAとの関係について <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、産婦人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>				