

氏名（本籍） 佐々木 恭（広島県）

学位の種類 博士（医学）

学位授与番号 甲第 697 号

学位授与日付 令和3年3月11日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 Nanoparticle-Mediated Delivery of 2-Deoxy-D-Glucose Induces Antitumor Immunity and Cytotoxicity in Liver Tumors in Mice

審査委員 教授 山辻 知樹 教授 永井 敦 教授 本郷 淳司

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

本論文は、既に糖代謝抑制による抗腫瘍効果が確認されている 2-Deoxy-D-Glucose (2DG) を、標的がん組織へ効率的に集積させるために、生体適合性ポリマーである Poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) に 2DG を封入した 2DG-PLGA ナノ粒子製剤(2DG-PLGA-NP)を開発し、殺細胞効果および腫瘍免疫賦活化の観点から、肝細胞癌に対する抗腫瘍効果と新規治療法としての可能性について細胞生物学的手法を用いて検討したものである。

肝癌皮下移植ヌードマウスに対して、2DG-PLGA-NP 静注は 2DG 単独の腹腔内投与に比して有意な抗腫瘍効果を示し、ソラフェニブの併用でその効果が増強した。また、2DG-PLGA-NP と同剤形の製剤を用いて、生体内で腫瘍組織へ特異的に集積することが確認された。orthotopic 肝癌マウスモデルにおいて、2DG-PLGA-NP により CD3 陽性 T 細胞の浸潤が促進され、腫瘍免疫活性化への関与が示唆された。2DG はがん細胞の乳酸産生を抑制し、IFN- γ 陽性 T 細胞を通じて CXCL9,10,11 の産生を亢進させた。CD8⁺T 細胞と 2DG-PLGA-NP 処理した肝癌細胞を用いて、T 細胞の糖取り込みおよび走化性の亢進を示した。抗 PD1 抗体抵抗性がんモデルに対しても抗腫瘍効果が確認された。

以上より、2DG-PLGA-NP による抗腫瘍効果は、従来報告されている殺細胞効果だけでなく、がん微小環境における腫瘍免疫賦活化作用が関与していることが強く示唆された。本研究は 2DG-PLGA-NP が難治性の肝臓がんに対する新規治療法となり得るかどうかを検討した初めての報告であり、腫瘍生物学的にもきわめて意義深く、独創的であり、近い将来臨床応用される根拠となり得る可能性が高い。学位論文に関する審査基準を満たし、十分な医学的価値があるものとして報告する。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

本研究に関わる医学的背景、研究計画、結果について、申請者が現在留学先の米国から感染対策としてリモート形式による発表および審査が行われた。

研究背景としてのがん細胞増殖における糖代謝機構の特徴である Warburg 効果と、2DG の腫瘍増殖抑制を有効に臨床導入するための方策としての生体適合性ポリマー-PLGA の導入についての解説から、本課題を解明するための xenograft モデル、orthotopic 肝癌マウスモデル、そして培養肝癌細胞と T 細胞を用いた ex vivo モデルに至るまで、全ての実験手技について、申請者自身による適切な仮説設定、立案、計画と結果についてのデータ集積および解析が行われ、論理的に考察がなされた上で、発表が行われた。

各審査委員による質疑応答を通じ、学識ならびに研究能力についての試験を行った。審査委員から、今後 2DG-PLGA-NP が臨床応用される場合の問題点について質問がなされたが、動物実験を用いたこれまでの成果や、既に泌尿器科分野で安全に導入されている薬剤等の例を用いて適切に回答がなされた。また、2DG が IFN- γ 陽性 T 細胞を誘導して CXC ケモカインの産生を亢進させる機構について、T 細胞からの autocrine 機構とがん細胞のシグナルカスケードを活性化させる paracrine 機構の仕組みが働いていることが説明された。審査委員長から、本論文の中で limitation として挙げられている生体内での 2DG の濃度や、がん微小環境下における 2DG のがん細胞への取り込み機構についての質問がなされたが、具体的な 2DG の生体内濃度を含め、解明すべき手技の検討内容の説明と回答がなされた。

申請者は本研究課題についてその意義から将来的展望についても幅広く考察しており、当該研究における申請者自身の高度な専門性と深い学識に裏付けられた発表であった。