

審査の結果の要旨

氏名 宮野 一 樹

本研究はドラッグデリバリーシステムを用いた難治性頭頸部扁平上皮癌の治療戦略確立のため、シスプラチン（CDDP）を内包した高分子ミセル製剤の原発腫瘍、転移リンパ節に対する治療効果の評価とそのメカニズムの解明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. ヒト舌癌同所移植マウスモデル、ヒト舌癌リンパ節転移マウスモデルを確立し、CDDP内包高分子ミセル製剤の血中滞留性、並びに腫瘍組織への集積性を評価した。その結果、CDDP内包高分子ミセル（CDDP/m）はCDDPと比較して血中滞留性に優れており、その結果、原発同所舌腫瘍、転移リンパ節への高い集積性が認められた。
2. がん細胞表面に過剰発現している $\alpha v\beta 3$ インテグリン、 $\alpha v\beta 5$ インテグリンと親和性の高い環状型RGDペプチド（cRGDペプチド）をCDDP/mの表面へと結合させたcRGD搭載シスプラチンミセル（cRGD-CDDP/m）を新規合成し、上記マウスモデルにおける腫瘍組織への集積性を評価した。その結果、cRGD-CDDP/mはCDDP/mと比較して、薬剤投与早期に原発同所舌腫瘍、転移リンパ節への高い集積性が認められ、特に薬剤投与早期における転移リンパ節への集積性は顕著であった。また、cRGD-CDDP/mは、CDDP、CDDP/mと比較して薬剤投与早期に正常リンパ節にも集積する傾向が認められたが、薬剤投与24時間後においては、それらの薬剤集積性は同等であった。
3. ヒト舌癌リンパ節転移マウスモデルに対するcRGD-CDDP/mの抗腫瘍効果をIVIS imaging systemを用いて評価した結果、CDDP、CDDP/mと比較して高い抗腫瘍効果、転移抑制効果が認められた。その結果、cRGD-CDDP/m投与群においては、ヒト舌癌リンパ節転移マウスモデルの生存期間の延長が認められた。cRGDペプチドをリガンドとしてCDDP/mへと搭載する事で、特にリンパ節転移に対する治療効果が向上する事が示された。
4. 転移リンパ節組織、正常リンパ節組織におけるインテグリン発現について、免疫組織化学的蛍光染色法を用い解析した結果、転移リンパ節の正常領域と正常リンパ節において、RGD配列を認識する $\alpha 5\beta 1$ インテグリンの発現が確認された。よってcRGD-CDDP/mは、転移リンパ節の新生血管内皮細胞に発現する $\alpha v\beta 3$ インテグリン、転移リンパ節の腫瘍細胞自体に発現する $\alpha v\beta 5$ インテグリン、転移リンパ節の正常領域に発現する $\alpha 5\beta 1$ インテグリンの計3つのインテグリンをターゲットとする事により、

転移リンパ節組織への優れた薬剤集積性、リンパ節転移に対する優れた抗腫瘍効果を発揮したものと考えられた。また、cRGD-CDDP/m 投与早期における正常リンパ節への集積は、微小転移の生じる可能性があるリンパ節における転移成立阻止に寄与しているものと考えられた。

5. 本研究に用いたヒト舌癌リンパ節高転移能を有する細胞株 (SAS-L1-Luc) には、がん幹細胞マーカーの一つである CD44v9 と $\alpha v\beta 5$ インテグリンが共発現しており、cRGD-CDDP/m は CDDP/m と比較し、SAS-L1-Luc 細胞株における CD44v9 の発現を有意に減少させ、薬剤濃度を上げるとその差は顕著であった。

以上、本論文はヒト舌癌リンパ節転移において、cRGD-CDDP/m の迅速かつ優れた腫瘍組織への集積性と高い抗腫瘍効果を明らかにした。本研究はこれまで困難とされたきた頭頸部癌化学療法によるリンパ節転移制御の治療戦略開発に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。