

# 論文審査の結果の要旨

氏名 齋藤 洋平

本論文は、難治性がんとして知られている膵臓がんに対して有効な治療法の開発に成功し、その詳細について第 1 章から第 4 章にわたり記述している。第 1 章は、研究の背景として膵臓がんの治療法について膵臓がんに対する抗がん剤が奏功しにくい理由について記述している。第 2 章では、SN-38 内包ミセル製剤である NK012 を用いた治療実験について述べられている。第 3 章では、血液凝固因子 Tissue Factor に対する中和抗体を用いることで膵臓がんの脅威である浸潤や転移を抑制する治療法の開発について述べられている。最後の第 4 章には、総合考察として本研究で開発した 2 種類の治療法についての臨床応用の可能性について述べられている。

第 1 章の背景では、膵臓がんが他のがんに比べて 5 年生存率が低い理由について既存の論文を参考にわかりやすくまとめられている。さらに、膵臓がんに対する有効な治療法がない理由について、膵臓がんの病理学特徴に着目し、抗がん剤のデリバリーしにくさと浸潤・転移を著しく引き起こすためであるという 2 点に焦点をあてている。著者は膵臓がん新規治療法を開発するにつき、この 2 つの特徴に沿った仮説を立てている。これは、現在の膵臓がん治療効果が低い理由を考慮に入れているということで評価できる点である。

第 2 章では、抗がん剤のデリバリーしにくさに焦点をあて、Drug Delivery System という方法論に着目している。本実験で用いた NK012 という薬剤は膵臓がん同所移植モデルにおいて有効な抗腫瘍効果を示している。著者は、この理由として、EPR 効果によって、腫瘍特異的に薬剤が集積したあとに長時間腫瘍内に留まり、内包している抗がん剤を効率よくリリースしたためであると結論付けている。NK012 に内包されている SN-38 は濃度依存的ではなく、時間依存的に効果をしめす。そのため、長時間腫瘍内に暴露され続ける必要がある。しかし、本研究で従来の低分子抗がん剤は投与直後には腫瘍全体に分布するが、短時間で消失することが示された。一方で DDS 製剤である NK012 は長時間腫瘍内に抗がん剤が存在し続ける環境を作り出すことを明らかとした。本研究の知見は、単に膵臓がんに対する有効な抗がん剤を見出すといった各論に留まらず、抗がん剤デリバリーが困難な腫瘍にどのように抗がん剤を使用すればよいかの方法論について提案した。

第 3 章では、膵臓がんの浸潤・転移を抑制する方法について述べられている。血液凝固カスケードは、がんとの強い関連性があることが臨床で昔から示されていたが、そこに着目し治療法を開発するという視点は既往の研究に類をみないものである。本研究では、外因系血液凝固因子 Tissue Factor (TF) に着目している。TF は、細胞外では血液凝固を促進し、細胞内では細胞内シグナル伝達を引き起こす。その 2 つの作用のいずれもがんの浸潤・転移カスケードに関与しているということが報告されている。著者は

この点に着目し、TF の 2 つの機能を同時に抑制することで強い転移・浸潤の抑制効果を得ることができるのではないかという仮説を打ち立てたことは評価に値する。実験方法として、著者は浸潤と血行性転移を評価するための膵臓がんマウスモデルを確立した。膵臓がんの浸潤や血行性転移を適切に評価するモデル系が少ないことを考えると著者が確立した膵臓がん同所移植モデルと門注肝転移モデルの 2 種類のモデルは今後の転移浸潤に対する治療法を開発する研究に非常に有用であると考えられる。著者はこの 2 つのマウスモデルに TF の機能を抑制する中和抗体を投与する新規治療法を提案している。この抗体を用いることで膵臓がん同所移植モデルの生存期間を有意に延長させ、また門注肝転移モデルの肝臓へのがん細胞の転移も有意に抑えられることがわかった。

第 4 章では、まとめとして本研究で確立した 2 つの治療法の臨床応用の可能性について記述している。臨床応用の際に考慮に入れるべき事項である副作用をどのように最小限度に抑えるのかという点や今回確立した 2 つの治療方法を併用することでより効果のある治療法になる可能性があるという提案をしている。動物実験に留まらず、将来的な臨床応用を視野にいれた本論文の記述内容は非常に評価できる点である。

なお、本論文の第 2 章は、安永正浩、黒田順一郎、古賀宣勝、との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったものである。また、第 3 章は、安永正浩、黒田順一郎、古賀宣勝、橋本侑季、高橋遍との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったものである。よって論文提出者の寄与が充分であると判断する。

従って、論文提出者 齋藤 洋平を博士（生命科学）の学位を授与できるものであると認める。