

Effectiveness of two novel anionic and cationic platinum complexes in the treatment of osteosarcoma

著者	五十嵐 健太郎
著者別表示	Igarashi Kentaro
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4275号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2015-06-30
URL	http://hdl.handle.net/2297/45876



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2506 号 氏名 五十嵐 健太郎

論文審査担当者 主査 源 利成 印

副査 中尾 眞二 印

矢野 聖二 印

学位請求論文

題名 Effectiveness of two novel anionic and cationic platinum complexes in the treatment of osteosarcoma

(骨肉腫に対する 2 種類の陰イオン性、陽イオン性新規プラチナ製剤の抗腫瘍効果)

掲載雑誌名 Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry

平成 27 (2015) 年 3 月掲載予定

骨肉腫は少～青年期に好発する原発性悪性骨腫瘍であり、1970 年代に化学療法が導入されて長期予後は 60%程度まで改善した。近年のがん治療には分子標的薬を含む多種の新規薬剤が臨床応用されている。一方、骨肉腫に対する新薬開発は停滞し、希少がんということもあり企業を中心とする薬剤開発は進んでいない。そこで、本学で開発した 2 種類の新規プラチナ系抗がん剤の骨肉腫に対する抗腫瘍効果とその作用機序を検討した。

本研究には、(1) 骨への親和性に優れ、骨粗鬆症治療薬として用いられるビスホスホネートをその化学構造に含む 3Pt と、(2) プロテアソーム阻害作用を有する 1Pt を用いた。ヒト骨肉腫細胞株とシスプラチン耐性骨肉腫細胞株を対象に、これらのプラチナ (Pt) 製剤について WST assay による腫瘍抑制効果、DNA ladder 検出とフローサイトメトリー (FCM) によりアポトーシスの誘導効果を、そして histone H2AX のリン酸化解析により DNA との相互作用を検討した。また、ヌードマウスの脛骨に骨肉腫細胞株を同所移植したモデルを対象に、生体における Pt 製剤の抗腫瘍効果を評価した。

3Pt、1Pt とともに骨肉腫細胞株に対して濃度依存性に腫瘍抑制効果が観察され、とくに 3Pt はシスプラチンを上回る抗腫瘍効果を示した。これらの薬剤により DNA ladder が検出され、FCM では濃度依存性にアポトーシスが誘導された。シスプラチン耐性骨肉腫細胞に対して新規 Pt 製剤は非耐性株と同程度の抗腫瘍効果を示した。新規 Pt 製剤により histone H2AX のリン酸化解析が観察された。骨肉腫モデルマウスに対して 1Pt はシスプラチンと同程度、3Pt はそれを上回る腫瘍抑制効果を示した。

著者らの開発した新規 Pt 製剤は骨肉腫に対して強い抗腫瘍効果を示し、シスプラチン耐性細胞に交叉耐性を示さなかった。新規 Pt 製剤により histone H2AX がリン酸化解析され、シスプラチンと同様に DNA 二重鎖傷害がその作用機序であることが示された。3Pt はシスプラチンより強い抗腫瘍効果を示し、これには骨組織への選択的集積性が寄与していると考えられた。

本研究は、独自に開発した新規抗がん剤の骨肉腫に対する治療効果と作用メカニズムを明らかにすることにより、希少がんである骨肉腫の治療開発に寄与する成果を示した研究であり、学位授与に値するものと評価された。