

## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第369号 氏名 笠原 善弥

学位請求論文

題名 Bone invasion-targeted chemotherapy with a novel anionic platinum complex (3Pt) for oral squamous cell carcinoma (口腔扁平上皮癌に対する新規開発アニオン型シスプラチン 3Pt を用いた骨浸潤を標的とした化学療法)

掲載雑誌名 Cancer Science 第110巻第10号 3288頁～3295頁 2019年10月掲載

<概要>シスプラチン (CDDP) は頭頸部扁平上皮癌に対する抗癌剤治療におけるキードラッグの一つである。シスプラチンの臨床上の欠点として①腎毒性があり治療が制限される場合がある点②骨浸潤した部位には効果が乏しい点が挙げられる。アニオン型シスプラチン (3Pt) はシスプラチンの腎毒性を減らし、骨浸潤への抗腫瘍効果を高めることを目的に金沢大学薬学部で新規開発された薬剤である。本研究では口腔扁平上皮癌細胞株を用いて 3Pt による腎障害および抗腫瘍効果の評価を行った。3Pt はイオン型をとることで水溶性を高めることで腎排泄を促進し、またリン酸基を持つことによって骨への集積性を高めるようにデザインされている。

<方法と結果>ヒト口腔扁平上皮癌細胞株を用いて CDDP と 3Pt の比較実験を行った。①in vitro での抗腫瘍効果の評価を行った。MTS アッセイの結果、CDDP の IC50 は 48 時間で 8.0～19.4  $\mu$  mol/L、72 時間では 17.4～19.1  $\mu$  mol/L であったのに対し、3Pt では 48 時間で 17.3～53.6  $\mu$  mol/L、72 時間では 39.2～47.6  $\mu$  mol/L の結果であった。in vitro 実験においては 3Pt と比較して CDDP の方が約 2.5 倍高い抗腫瘍効果を示した。②マウス背部皮下に細胞株を移植し in vivo での抗腫瘍効果を比較した。CDDP と 3Pt が投与された群はブドウ糖が投与されたコントロール群と比較して約 20～29%腫瘍増大を抑制していた。in vivo の抗腫瘍効果では CDDP と 3Pt との間に有意差はなかった。③腎毒性を評価した。高濃度の CDDP および 3Pt を投与し、腎臓細胞のアポトーシスを TUNEL アッセイにて評価した。3Pt が投与された群では CDDP と比較してアポトーシス細胞の数が少なく、コントロール群と近かった。CDDP と比較して 3Pt では腎毒性が少ない結果であった。④血漿中および骨における Pt 濃度の経時的な変化を測定した。マウス静脈内に投与後、1 時間、24 時間、72 時間、168 時間の血漿中および骨での Pt の濃度を測定した。血漿中では CDDP と比較して 3Pt の方が早く Pt 濃度が低下した。対して 3Pt 投与後の骨における Pt 濃度は 24 時間でピークに達しその濃度は CDDP の約 2.5 倍であった。この結果から 3Pt は骨への集積が高いことが示された。⑤骨浸潤モデルマウスを用いて、骨浸潤した癌に対する抗腫瘍効果を評価した。細胞株をマウスの左咬筋に移植し骨浸潤マウスを作成した。骨浸潤マウスに CDDP、3P、ブドウ糖 (コントロール) を投与した。CT を用いて対側の正常な下顎骨と比較することで、腫瘍により溶解浸潤された体積を測定した。溶解浸潤された体積はコントロール群で最も大きく  $5.299 \pm 2.636 \text{mm}^3$ 、CDDP 群では  $3.896 \pm 1.224 \text{mm}^3$ 、3Pt 群では  $2.130 \pm 1.768 \text{mm}^3$  の結果であった。コントロール群との有意差は 3Pt 群では認められたが、CDDP 群では認めなかった。3Pt は骨浸潤モデルマウスにおいて骨浸潤を抑制することが示された。

以上により本論文は、アニオン型シスプラチンの骨浸潤に対する効果を詳細に検討したものであり、医学博士の学位に値すると評価された