

学 位 論 文 要 旨	
氏 名	平良 直幸
題 目	植物アルカロイド Nitidine の腫瘍選択的細胞毒性に関する研究 (Studies on tumor selective cytotoxicity of plant alkaloid Nitidine)
<p>がんの根治治療において化学療法は不可欠となっているが、その成功を拒む存在として薬剤耐性細胞の存在が知られている。この薬剤耐性細胞に対して nitidine (NTD) の特徴的な選択的細胞毒性メカニズムが有効でないかと考え本研究は遂行された。</p> <p>始めに、薬剤耐性のがん細胞モデルの作成を目途として、通常の A549 (nA549) をカンプトテシン (CPT) で 1 週間処理し、残存した細胞が薬剤耐性形質を有しているのかを検証した。生き残った細胞では、薬剤耐性形質の指標である ABC transporter の発現が nA549 と比べて高発現しており、CPT に対して nA549 よりも耐性であったことから、この細胞を CPT 耐性株 (CRC) とし実験に使用した。CRC は CPT に対しては耐性である一方、NTD に対しては nA549 とほぼ同様の感受性を示した。NTD の細胞毒性は細胞内蓄積に起因することが知られていることから、nA549 と CRC の細胞内 NTD 蓄積量と細胞毒性を比較した。NTD は nA549 よりも CRC において短時間で細胞内に蓄積する傾向が認められ、nA549 に比べて CRC においてより強い細胞毒性を発揮した。CRC では特に ABCC 群の発現増加が顕著だったことから NTD の蓄積および D_{50} と ABCC 群の発現の相関を様々な細胞を用いて調べた。その結果、ABCC2 の発現は NTD の蓄積とは正に相関、D_{50} とは負に相関することが明らかとなった。このことから、ABCC2 の発現が高い細胞ほど NTD の効果が表れやすい可能性が示唆された。</p> <p>次に実際にマウスの皮膚下に異種移植した nA549 と CRC に対する NTD の効果を比較した。マウスに NTD100 μg を連日腹腔内投与すると nA549 では 14 日目に有意な抗腫瘍効果が確認されたのに対し、CRC では腫瘍形成早期である 4 日目において既に抗腫瘍効果が認められ、その効果は 14 日目まで継続した。これは in vitro の実験で確認された CRC における NTD の腫瘍選択的な細胞内蓄積に起因しているのではないかと考えられた。</p> <p>NTD の抗腫瘍効果は腹腔内投与においてのみ確認されており、経口投与によっては証明されていない。NTD はサルカケミカンからお湯でも抽出可能なことから、これをお茶として飲むことにより、日常的に NTD を経口摂取可能である。従って、NTD が食事投与によっても腫瘍組織特異的な抑制作用を示すことが明らかにされれば、副作用のない経口の抗腫瘍剤の開発につながる事が期待された。そこで、経口投与したサルカケミカン抽出物の抗腫瘍効果を次に検証した。nA549 を異種移植したマウスに NTD1mg を含有するサルカケミカン粗抽出物を連日経口投与すると腫瘍の増殖が抑制され、経口投与した抽出物の抗腫瘍効果を確認した。この抗腫瘍効果が NTD の腫瘍組織特異的な蓄積によるものなのかを検証するため、組織への NTD の蓄積を LC-MS/MS により分析した。NTD は正常組織では殆ど検出されず、腫瘍組織でのみ検出され、この結果から NTD は経口投与においても腫瘍特異的に蓄積し、抗腫瘍効果を示す可能性が示された。</p>	