

氏名	香川 哲也
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6451 号
学位授与の日付	2021 年 9 月 24 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Immuno-hyperthermia effected by antibody-conjugated nanoparticles selectively targets and eradicates individual cancer cells (抗体結合磁性ナノ粒子による癌細胞特異的温熱療法)
論文審査委員	教授 富樫庸介 教授 岡田裕之 准教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

磁性ナノ粒子に磁場印加すると熱が発生する。この現象を細胞レベルでのがん温熱療法に応用可能か検討した。多くのがん細胞表面に発現する HER2 タンパクに対する抗体を磁性ナノ粒子に結合させ抗 HER2 抗体結合磁性ナノ粒子を作成した。この粒子は、HER2 陰性の正常細胞には取り込まれず、種々の HER2 陽性がん細胞にのみ取り込まれ、粒子が投与されたがん細胞への磁場印可で細胞障害を確認した。HER2 陽性がん細胞と正常線維芽細胞の共培養下において、抗 HER2 抗体結合磁性ナノ粒子を投与して磁場印可すると、正常細胞は増殖したが、がん細胞は細胞障害を示して消失し、がん細胞特異的抗体結合磁性ナノ粒子によりがん細胞選択的な温熱治療ができることが示された。本研究により、がん細胞に特異的に磁性ナノ粒子を投与することができれば、磁場印可によりがん細胞を細胞レベルで温熱治療することができるという新しい治療コンセプトを実証した。

論文審査結果の要旨

がん温熱療法は古くから治療応用の可能性が報告されてきたが、正常組織へのダメージなどの問題があった。磁性ナノ粒子 (MNP) を用いて腫瘍特異的に温熱療法を行う治療が膠芽腫では使用されているが、直接腫瘍へ注射する必要があり適応が限られてしまっているのが現状である。

本研究では抗 HER2 抗体をモデルとして MNP にこの抗体を結合した新たな温熱療法の可能性について検討した。抗体を結合した粒子は HER2 陽性腫瘍細胞にのみ特異的に取り込まれ、正常線維芽細胞などでは取り込まれず、そこに磁場をかけることで選択的に腫瘍細胞を傷害していることを *in vitro* で示している。また細胞傷害の機序としてはアポトーシスがメインである可能性まで明らかにした。

委員からはどう臨床に応用できるのかという質問があり、安定したデリバリーシステムと大型のコイルが必要であるという回答があった。また結合に選んだ粒子に関しての質問があり、実際に MRI の造影剤として使用されており、人体への影響が少ないこと、効率よく温熱できる粒子径であることを基準に選択した旨が説明された。他の ADC など類似薬剤との違い、周囲の細胞への影響、特に免疫の活性化に関する質問があったが、そのためにもマウス等での検証が必要で今後の課題であるとの回答であった。

本研究は、後半の効果の検証データとしては物足りない部分もあったが、新たに独自の温熱療法を一から開発し、その可能性を示した点に関して、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位をえる資格があると認める。