The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	The combination therapy of α-galactosylceramide and 5-fluorouracil showed antitumor effect synergistically against liver tumor in mice
Author(s)	明田, 寛史
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59813
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【76】

氏　　名	明　田　寛　史（あけ　た　ひろ　し）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学　位　記　番　号	第　２５９０２　号
学位授与年月日	平成25年３月25日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学　位　論　文　名	The combination therapy of α-galactosylceramide and 5-fluorouracil showed antitumor effect synergistically against liver tumor in mice （α-galactosylceramideと5-FU併用治療はマウス肝腫瘍に対し相乗的に抗腫瘍効果を示した）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　竹原　徹郎 （副査） 教　授　森井　英一　　教　授　熊ノ郷　淳

論　文　内　容　の　要　旨

〔目　的(Purpose)〕

大腸癌の転移性肝癌に対する治療は5-FUなどの抗癌剤を用いて行われているがより強力な治療法の確立が望まれている。α-Galactosylceramide(α-GalCer)は自然免疫を活性化し肝腫瘍への治療効果を示すことが知られ、新たな治療法として期待されている。本研究では、マウス大腸癌細胞による肝腫瘍に対するα-GalCerと5-FU併用治療の抗腫瘍効果を評価した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

C57BL6マウスを用いてMC38マウス大腸癌細胞を肝臓へ接種し肝腫瘍モデルを作成し、α-GalCerと5-FUの併用療法による抗腫瘍効果を肝重量で検討した。α-GalCerと5-FU併用治療をうけたマウスの肝重量は、5-FUのみを投与したマウス、α-GalCerのみを投与したマウスや

無治療マウスに比して有意に低かった。次にα-GalCer投与や5-FU投与による肝NK細胞上のNK細胞活性化レセプター(NKG2DとDNAM-1)の発現をフローサイトメトリーにて検討した。α-GalCer投与により、NKG2DとDNAM-1の有意な発現増強を認めたが、5-FU投与では変化がなかった。α-GalCerや5-FUの添加によるMC38細胞上のNK細胞活性化分子(NKG2Dリガンド(RAE-1、H60)とDNAM-1リガンド(CD112とCD155))の発現誘導をフローサイトメトリーにより評価した。5-FU添加ではNKG2DリガンドとDNAM-1リガンドの発現増強を認めたが、α-GalCer添加では変化はなかった。5-FUを添加されたMC38細胞のNK細胞感受性の変化をクロムリリース法にて評価した。5-FUを添加されたMC38細胞のNK細胞の細胞傷害活性に対する感受性は、5-FUを添加されなかったMC38細胞より有意に高かった。5-FUによる細胞傷害活性の増強は、RAE-1阻害抗体やH60阻害抗体添加により有意に減弱したことより、NKG2Dリガンド依存性であることが明らかとなった。最後に、NK細胞を除去したマウスを用いてMC38肝腫瘍に対する5-FUの抗腫瘍効果におけるNK活性の関与を検討した。NK細胞除去マウスでは5-FUの抗腫瘍効果が有意に減弱し、5-FUの抗腫瘍効果へのNK活性の関与が明らかとなった。

〔総　括(Conclusion)〕

α-GalCerと5-FUの併用療法は、癌細胞のNK活性化分子の発現増強を介して肝腫瘍に対する相乗的な抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった。本研究では、新たな転移性肝癌に対する免疫化学療法の可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

大腸癌による転移性肝癌に対し化学療法や分子標的治療薬などの治療により予後が改善しつつあるが、より強力な治療法の確立が必要である。今回申請者は、先天免疫を活性化させるα-galactosylceramide(α-GalCer)と抗癌剤である5-Fluorouracil(5-FU)の併用治療のMC38大腸癌細胞による肝腫瘍に対する有用性を検討した。α-GalCerと5-FUの併用治療は、各治療単独に比して有意に抗腫瘍効果が高かった。マウスへのα-GalCer投与は、肝NK細胞の活性化を誘導した。 MC38細胞に5-FUを添加するとNKG2Dリガンド（RAE-1、H60）やDNAM-1リガンド（CD112とCD155）の発現が誘導された。 5-FU添加MC38細胞に対するNK細胞の細胞傷害活性は増大し、その作用はNKG2D-RAE-1及びH60経路に依存していた。 NK細胞除去マウスでは、MC38肝腫瘍に対する5-FUの抗腫瘍効果が有意に減弱したことより、5-FUの抗腫瘍効果にNK細胞の関与が示唆された。以上よりα-GalCerと5-FUの併用治療は、肝腫瘍に対して相乗的に抗腫瘍効果を示し、新たな免疫化学療法の可能性が示唆された。

本研究は臨床的に意義の高い研究と考えられ、申請者は学位の授与に値すると考えられる。