



Title	The Tumor Growth Inhibitory Effect of a Standardized Extract of Cultured Lentinula edodes Mycelia using Patient Derived Xenograft Model
Author(s)	吉井, 鈴美
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/96303
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	吉井 鈴美
論文題名 Title	The Tumor Growth Inhibitory Effect of a Standardized Extract of Cultured <i>Lentinula edodes</i> Mycelia using Patient Derived Xenograft Model (患者由来異種移植片モデルを用いた <i>Lentinula edodes</i> 菌糸体培養標準化エキスの腫瘍増殖抑制効果)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 医薬品開発における非臨床試験では、SCIDマウス-PDXモデルを用いることが主流となっている。一方で、機能性食品の効果を調べる動物実験は多く存在するが、ヒト組織を用いた検証はほとんど行われていない。SCIDマウス-PDXモデルはヒトの組織を用いたインタクトに近い状態で医薬品の効果を検証できる方法である。機能性食品についてこのモデルの評価系としての有用性を検討するため、市販されており補完代替医療にも用いられている機能性食品、<i>Lentinula edodes</i>菌糸体培養標準化エキスAHCC®の腫瘍増殖抑制効果を調べた。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 【方法】ヒト中皮腫細胞 (JMN-1B) 4.6×10^5を腹腔内に注入、またはがんPDXをSuper-SCIDマウスに皮下移植することで担がんマウスを作成した。これらマウスにAHCC®の投与を行い、細胞の場合は63日目にマウス腹腔内の全細胞塊の重量を測定し、PDXの場合は腫瘍PDXの大きさを1週間毎に測定した。AHCC®投与による腫瘍増殖抑制効果は、細胞の場合は全細胞塊の重量により、PDXの場合は腫瘍の大きさにより対照群と比較して調べた。SCIDマウスのstrainはSuper-SCID株のうち、C57BL/6J-scid (細胞実験) とC3H/HeJ-scid (PDX実験) を用いた。移植に用いたPDXは、right clear cell renal cell carcinoma (腎がん、K928)、invasive ductal carcinoma (浸潤性乳がん (トリプルネガティブ)、M1265)、non-invasive ductal carcinoma (非浸潤性乳がん、M502)である。なお、がんPDXを用いた実験は、実験を実施した関連機関の倫理委員会の承認を得て行った。 【結果】予備実験として、ヒト中皮腫細胞株JMN-1Bを用い、AHCC®がSCID-PDXモデルにおける腫瘍増殖抑制効果を検討した。AHCC®投与は、腹腔内2回、または腹腔内1回と経口 (2%AHCC®混合飼料) で行った。いずれの場合も、中皮腫細胞の増殖はAHCC®投与により有意でないが抑制された。腎がんPDX (K928) を用いた実験では、AHCC®がマクロファージ、NK細胞活性化の機能を持つことが報告されており、同様な機能を持ち膀胱がんの治療薬の一つとして臨床で使用されているBCGを用いて、腫瘍増殖抑制効果に対するAHCC®およびBCG投与効果の比較を行った。投与方法は、BCGの強い副作用が報告されているため、移植前腹腔内投与を2回のみとした。BCG投与による腫瘍増殖抑制傾向が大きく、わずかではあるがAHCC®投与も腫瘍増殖抑制傾向を示した。AHCC®の効果的な投与方法であることが示唆される終生投与による腫瘍増殖抑制効果を検討した。投与は移植前腹腔内1回と移植後の0.5%AHCC®含有水の終生投与により行った。AHCC®の終生投与により、有意な増殖抑制が示された。浸潤性乳がんPDX (M1265) については、移植後0.5%AHCC®含有飼料による経口投与により腫瘍増殖抑制傾向が観察された。投与濃度が低い可能性があるため2%AHCC®含有飼料で同様の実験を行ったが、0.5%AHCC®と同程度の腫瘍増殖抑制傾向が示された。AHCC®投与の濃度依存性を確認するため非浸潤性乳がんPDX (M502) を用い、実験群をcontrol、0.5%および2%AHCC®投与の3群に設定し、腫瘍増殖抑制効果を調べた。0.5%および2%AHCC®投与による腫瘍増殖抑制の傾向は示されたが、濃度依存性はみられなかった。 〔総 括(Conclusion)〕 Super SCIDマウス-PDXモデルにおいては、AHCC®は腎がんPDX (K928) に対して有意な腫瘍増殖抑制を示し、浸潤性乳がんPDX (M1265) および非浸潤性乳がんPDX (M502) については、腫瘍増殖抑制の傾向がみられた。よりヒトに近い評価系であるSCIDマウス-PDXモデルが、抗がん剤の腫瘍増殖抑制評価と同様に、機能性食品にも有用となりうる可能性を示した。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 吉井 鈴美

	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査 大阪大学教授	富山 寛幸
	副 査 大阪大学寄附講座教授	清水 伸一
	副 査 大阪大学教授	小川 永寿

論文審査の結果の要旨

SCID マウス-PDX モデルは、抗がん剤開発における薬効評価を実験的に検証できる方法であり、前臨床試験の主流となっている。他方、機能性食品のヒトがん組織増殖に対する効果の検証は、ほとんど行われていない。機能性食品 AHCC®が、このモデルの評価系としての有用性を示すかどうか、ヒト腫瘍 PDX の増殖抑制効果を調べることで試みた。AHCC®は腎がん PDX に対して有意な増殖抑制を示し、2 種の乳がん PDX では増殖抑制の傾向を示した。よりヒトに近い評価系であるこのモデルが、機能性食品にも有用となりうる可能性を示唆している。

AHCC®が機能性食品である故、がん PDX の増殖抑制効果は緩和であり有意差は得難い。しかし、全ての実験において非増殖抑制の結果を示していないことは、評価される内容である。症例数の確保や投与方法の検討など課題点は残るが、今後の展開が期待される論文といえる。

以上の結果より、申請者の論文が博士論文としての価値があり、学位に値するものと認める。