

氏名	下村 治		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 8703 号		
学位授与年月	平成 30年 3月 23日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	A novel therapeutic strategy for pancreatic cancer: targeting cell surface glycan using rBC2LC-N lectin-drug conjugate(LDC) (rBC2LC-N レクチン (レクチン薬剤複合体) を用いた膵癌細胞表面の特異的糖鎖をターゲットにした新規癌治療法の開発)		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	西山 博之
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	坂田 麻実子
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	鶴嶋 英夫
副査	筑波大学講師	博士（農学）	蕨 栄治

論文の内容の要旨

下村治氏の博士学位論文は、膵臓癌細胞における特異的糖鎖発現（H type 1/3/4）の同定と、レクチン薬剤融合体（LDC）を用いた新規癌治療法の効果を検討したものである。その要旨は以下の通りである。

膵癌は全体の5年生存率が約8%と依然として最も予後不良の悪性腫瘍の一つであり、既知の分子標的治療薬の効果は極めて限定的であった。近年の癌治療開発における分子標的治療薬の創薬は、抗体医薬の標的となる蛋白抗原はほぼ探索し尽くされてきたとされており、今後大きな発展は望みにくいという問題点がある。このような背景の中、著者は細胞の最外層を覆う糖鎖という構造物に着目し、膵癌細胞の標的となる特異的な糖鎖修飾の有無を明らかにするため、膵臓癌細胞の糖鎖構造解析を行っている。

具体的な実験として、著者は、まず臨床膵癌の組織的形態と癌幹細胞マーカーを保持した貴重な膵癌細胞株を選び出し、産総研で開発された高密度レクチンマイクロアレイで特徴的な糖鎖構造の解明を行っている。その結果、膵癌細胞表面に強く発現しているフコシル化糖鎖(H-type1/3)構造と、それを特異的に認識するレクチン(糖鎖結合能力を持つタンパク質) rBC2LC-N の組み合わせを発見に成功している。これらの特異性が、他の実験手法によっても再現されていることを示し、69例の臨床膵癌標本の大部分が rBC2LC-N レクチンに結合性を示す事を示している。細胞株での実験が、多くの臨床検体で再現性が取れたことを証明している。また、rBC2LCN レクチンは先行研

究で未分化細胞マーカーとして発見したレクチンであり、これまで十分に解明されてこなかった癌細胞の未分化性に関して、糖鎖という観点から新たな知見を与える可能性がある発見である。

著者は次に、レクチンの生体への投与の安全性についてまとめている。レクチンは本来血液凝集素として同定されたタンパク質であり、レクチンの多くは血液凝集活性を持つ為、生体に投与する薬剤として利用されることはほとんどなかった。著者は、**rBC2LC-N** レクチンの凝集活性に関して、ヒト由来赤血球、マウス由来赤血球を用いて、血液凝集活性が無いことを示している。これらの知見を基に、著者はレクチンとレクチンに緑膿菌由来外毒素（PE）を融合したタンパク（LDC; **Lectin-Drug Conjugate**) のマウス投与への安全性の実験を行い、マウスへの安全な投与量（LD50）を示し、**rBC2LCN** レクチン単独ではマウスの腹腔内、血管内に安全に投与する事も示している。

最後に著者は、**rBC2LC-N** レクチンを薬剤キャリアーとして癌治療に応用する手法を着想し、*In vitro*, *In vivo*での実験を行っている。強力な殺細胞効果を持つ緑膿菌の外毒素(PE38)を**rBC2LC-N** レクチンに融合したLDCは、*in vitro*のシャーレ上の膵がん細胞株に対して、50%殺細胞濃度(IC₅₀)が1.04 pg/mlと極めて強力であり、先行研究の抗体-薬剤融合体(ADC)のIC₅₀の報告と比較し、約1000倍強力な殺細胞効果であったことを示している。さらに、このLDCを用いて、様々な*in vivo*の膵がんマウスモデル(膵癌細胞株の皮下腫瘍、膵同所移植、臨床膵癌検体を移植した腫瘍片移植、腹膜播種)を治療する実験を行っている。皮下腫瘍モデルでは、局所投与による効果を示し、さらに膵同所移植モデルでは腹腔投与、血中投与による抗腫瘍効果を示している。次に腹膜播種モデルを作成し、LDCの腹腔投与で腹膜播種の結節が著明に減少することを示し、生存期間延長効果があることを示している。

上記研究成果を受け、著者は結語として、レクチンを薬剤担体とした新しい癌治療法は、強力な抗腫瘍効果を示し、癌治療研究に一石を投じる新たな発見であるとしている。

審査の結果の要旨

(批評)

本論文は、難治性癌である膵臓癌細胞の糖鎖構造解析を行い、がんの分子標的治療の本幹である抗体に代わり、レクチンが候補になり得る可能性を示した世界で初めての報告である。抗体医薬の標的となる蛋白抗原はほぼ探索し尽くされてきたとされており、今後大きな発展は望みにくい状況の中、本研究で示された糖鎖とレクチンの結合という全く新しい原理に基づくがんの標的治療により、難治性癌である膵癌に対する、新たな治療法の可能性が示されており、将来的な創薬へも繋がり得る新規性かつ独創性の高い研究成果であると考えられる。研究結果は既にオンコロジー領域における一流誌(**Molecular Cancer Therapeutics** : IF 5.764)にも受理されており、学位論文として十分値し得ると判断した。

平成30年1月17日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。