

論文の内容の要旨

| | |
|---|---------------------------------|
| 論文提出者氏名 | 鎌仲 貴之 |
| 論文審査担当者 | 主 査 平塚佐千枝教授 副 査 小泉知展教授・柴祐司教授 |
| 論文題目 Carbon fibers for treatment of cancer metastasis in bone (カーボンファイバーを用いた癌転移骨の治療) | |
| <p>【背景と目的】癌が骨に転移すると骨破壊による痛みと機能障害により Quality of life が大きく低下する。従来、癌治療の Drug delivery system (DDS)や骨修復の足場材は生体分解性材料が多かったが、癌転移骨環境は秩序性に乏しく、薬剤徐放や骨修復のタイミングを従来の材料では十分制御できない。Carbon fiber (CF) は非生体分解性で様々な分子を担持しやすく、骨親和性が極めて高い。我々はこの CF に抗癌剤を複合した新しい癌転移骨環境制御システムを開発した。本研究の目的は、抗癌剤複合 CF の抗癌剤徐放による癌抑制および破壊された骨の修復などの局所における機能と、投与後血中抗癌剤濃度の計測により全身への影響を評価することである。</p> <p>【材料および方法】使用した Carbon fiber は円柱構造で、直径 0.4 μm、長さ 20~100 μm であり、800~900 $^{\circ}\text{C}$ の高温熱加工処理により表面に平均 2.79 nm の孔をあけシスプラチンを付加させた。In vitro の実験で、ラット乳癌細胞 walker 256 を用いて Cisplatin (CDDP) 複合 CF (CF-CDDP) の癌抑制効果を alamarBlue assay にて評価した。さらに使用した CF-CDDP の CDDP 徐放効果を確認した。In vivo の実験では Wistar 雌ラットの脛骨髄腔内にラット乳癌細胞である walker 256 を 1×10^5 cells 注入し癌骨転移モデルを作製し、2 日後に同部位に CF-CDDP または CDDP を注入した。また癌骨転移モデルのラットの右外頸静脈より CDDP を投与した。これらを比較することにより、CF-CDDP の癌転移骨環境における癌抑制効果を評価した。さらに CF-CDDP または CDDP を骨転移部に投与した際の血中の抗癌剤濃度を原子吸光分析法で評価した。一方、健常ラットの脛骨に CF を拡散させた Phosphate buffered salts (PBS) または PBS を注入し、経時的に骨孔面積、骨密度を測定して、CF の骨形成能を評価した。</p> <p>【結果】In vitro の実験では CF-CDDP 群、CDDP 単独群ともに有意に癌細胞抑制効果を認めた。両群とも癌細胞は死滅したが、CF-CDDP の方が緩徐に癌細胞が減少した。In vivo の実験では、CF-CDDP 局所注射 (local injection; l.i.) 群と CDDP 局所注射 (l.i.) 群は有意に癌抑制効果を認めたが、両者に有意な差を認めなかった。しかし、抗癌剤血中濃度は CF-CDDP l.i. 群で優位に低かった。CDDP 静脈注射 (intravenous; i.v.) 群では癌抑制効果は認めなかった。骨形成能評価では、CF 群は control 群と比べてより早期に骨孔面積の減少、骨密度の上昇、新生骨の増生を認めた。</p> <p>【結論】本研究により、CF-CDDP は癌転移骨環境において CDDP 単独と同等の癌抑制効果があり、CDDP 単独より血中に抗癌剤を放出させにくいことが明らかになった。これは、CDDP と CF の複合体を局所投与することにより、全身への影響が少なくなり副作用が起りにくくなることを示した。更に癌を抑制した後に CF は癌転移骨環境内に留まり、癌転移により破壊された骨組織を修復する足場として機能することを明らかにした。癌転移骨に対して CF-CDDP の局所投与は、副作用が少なく癌を抑制するとともに骨を修復する、初めての治療法になることが期待できる。</p> | |