

論文審査結果報告書

論文提出者氏名 小野 聡

学位論文題目 Effect of ultrasound and encapsulated doxorubicin
bubble liposomes on cytotoxicity in human gingival squamous cell
carcinoma Ca9-22 cells

審査委員（主査）竹内 弘

（副査）松尾 拓

（副査）有吉 渉



論文審査結果の要旨

近年、癌治療における薬剤の有効性を高める方法のうち、ナノスケールの運搬体を利用して病巣に選択的に薬剤を送達するターゲティング型 DDS (Drug Delivery System) が注目されている。これまで、医療用に用いられる程度の出力の超音波とナノバブルを併用することにより、様々な細胞や臓器へ薬剤や遺伝子を導入する方法が試みられてきた。一方、臨床ではすでに Doxorubicin(DOX) 含有リポソーム製剤（ドキシル®）がステルスリポソーム (Polyethyleneglycol:PEG 修飾リポソーム) として、癌治療に使われている。

申請者の小野聡氏は、ドキシルをもとにナノバブル (Encapsulated Doxorubicin Bubble Liposomes ;EDBL) を作製してその効果を高めることを考案した。そこで本研究では、EDBL と超音波の併用による効果を、ヒト歯肉扁平上皮癌細胞株 Ca9-22 に対する細胞致死活性について検討した。

EDBL と超音波を用いて DOX を Ca9-22 に導入したところ、超音波照射 96 時間後に細胞数を計測したところ、コントロール群に対し、EDBL と超音波の併用群で有意な細胞数の減少を認めた。また WST-8 assay による生存細胞数の測定においても、コントロール群に対し、有意な致死活性効果の増強を認めた。超音波照射 48 時間後では、コントロール群と比較して、EDBL と超音波の併用群において細胞質が膨張する形態的な変化を認めた。また、各細胞群についてフローサイトメーター解析を行ったところ、EDBL-超音波併用群で、subG1 画分の著明な増加と Annexin-V/PI 陽性細胞数の増加を認めた。さらに、EDBL と超音波の併用群で細胞の核の断片化を認めたことから、細胞死がアポトーシスによるものと考えられた。

細胞培養系を用いた *in vitro* の実験結果から、EDBL と超音波照射の併用によって細胞致死活性が増強する効果をみいだした本研究の成果は、口腔癌に対する抗癌剤内包ナノバブルと超音波を併用した新たな DDS 開発につながるものであり、大変有意義である。

本研究の内容に関して、申請者の小野聡氏に対し、主査と2名の副査から、過去の類似研究との違いや想定する臨床応用方法など、各実験方法から得られたデータの解釈・意義について質問したが、概ね適切な回答を得た。総じて、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。