



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	フコキサンチノールの臨床大腸癌および大腸癌細胞株に対する抗腫瘍効果に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	高橋, 一人
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(水産科学)
Dissertation Number	甲第11781号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/58635
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Kazuto_Takahashi_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（水産科学）

氏名：高 橋 一 人

審査委員	主査 教授	高 橋 是太郎
	副査 教授	宮 下 和 夫
	副査 准教授	細 川 雅 史

学 位 論 文 題 目

フコキサンチノールの臨床大腸癌および大腸癌細胞株に対する
抗腫瘍効果に関する研究

癌は我が国の死因の第1位であり、その効果的な治療や予防が求められている。特に、食生活の欧米化や生活環境の変化を要因とする大腸癌や肺癌の増加が大きな問題となっているが、野菜や水産物を中心とした日本の伝統的な食（和食）がこうした癌予防に効果的であるとされ、国内外で注目されている。中でもワカメやコンブなどの褐藻類に多く含まれるフコキサンチンは、体内でフコキサンチノールに変換され、様々な生理作用を発現することが報告されており、癌予防や治療への活用も期待される。そこで、本研究では、フコキサンチンのヒトでの有効性を明らかにすることを目的とし、保険診療として認可されている抗癌剤感受性試験（CD-DST, Collagen gel droplet embedded culture drug sensitivity test）を評価系に用いた検討を行った。また、これまでのフコキサンチンの抗腫瘍効果は細胞株や動物実験によるものであり、実際の臨床癌に対する効果の検証は行われていなかったが、本研究では、患者から摘出された臨床大腸癌に対するフコキサンチノールの抗腫瘍効果も分析した。さらに、フコキサンチノールの効果の個体差について、形態学的所見、細胞機能および遺伝子発現の観点からの検討も行った。本研究で得られた成果は以下のように要約される。

1. 臨床大腸癌を対象とした CD-DST 法の技術的な改善をはかりその判定効率を高めるため、大腸癌組織から癌細胞を分散させる工程の検討を行い、従来用いられてきたメスではなく、金属メッシュを用いた採取法を開発した。また、大腸組織内の常在菌対策としてバンコマイシンを利用することで、雑菌増殖を抑えることも可能にした。これらの検討により、当

初 30%だった判定可能率を 90%程度まで上昇させることに成功した。また、CD-DST の評価結果と実際の抗癌剤治療成績を比較した 24 例では、感度 85.7%、特異度 76.5%、正診率 79.2%となり、CD-DST が臨床大腸癌の抗腫瘍効果の事前評価に優れていることを明らかにした。

2. CD-DST を用いて、6 種類のヒト大腸癌細胞株 (Caco-2、DLD-1、Colo205、HCT116、SW620、WiDr) および 20 例の臨床大腸癌に対するフコキサンチンとその生体内代謝物であるフコキサンチノールの効果を検討し、大腸癌細胞株および臨床大腸癌いずれの場合も、フコキサンチノールの方が高い抗腫瘍効果を示すこと、特に Caco-2 と WiDr ではその効果が顕著であることを明らかにした。

3. 大腸癌細胞株におけるフコキサンチノールと 4 種類の抗癌剤 (5FU、CPT-11、CDDP、PTX) の併用効果についても検討し、抗癌剤単独処理と比較して、多くの場合、フコキサンチノールを併用させることで、より高い抗腫瘍効果が発揮できることを明らかにした。特に、CPT-11 との併用では臨床大腸癌 15 例中 3 例、CDDP とは 15 例中 2 例、PTX との併用では 13 例中 1 例に有意な併用効果が認められた。さらに興味深いことに、抗癌剤の効果がまったく見られなかった臨床大腸癌の中に、フコキサンチノールが強い抗腫瘍効果を示す症例が 20 例中 4 例認められた。

4. フコキサンチノールの抗腫瘍活性の発現について明確にするために、大腸癌細胞株内のフコキサンチノール量の定量を行ったところ、癌細胞へのフコキサンチノールの取り込み量に伴い抗腫瘍効果も増大することを見出した。また、フコキサンチノールにより強い抗腫瘍効果の見られた Caco-2 では、効果の弱かった DLD-1 や Colo205 と比較して、フコキサンチノールの細胞内蓄積量が 2 倍近く高いことも明らかにした。一方、Caco-2 では PTX に対するフコキサンチノールの併用効果は見られなかったが、これは、PTX の示す微小管合成阻害作用により、フコキサンチノールの Caco-2 内蓄積量が有意に減少したためと分かった。以上より、フコキサンチノールの抗腫瘍効果の発現には、細胞内へのフコキサンチノールの十分な蓄積が重要であることを明らかにした。

5. フコキサンチノールの抗腫瘍効果の作用機序を解明するため、大腸癌細胞株を用いて形態学的所見、アポトーシス誘導能、細胞周期解析および細胞増殖関連遺伝子の解析を行い、フコキサンチノールの抗腫瘍効果には、アポトーシスや細胞周期停止をはじめとする細胞死の機序が複合的に影響していることを見出した。また、薬剤の細胞外排出に関わる MDR1 活性の検討により、フコキサンチノールは、薬剤耐性を示す癌細胞に対し抗癌剤の効果を増強させる作用も期待できることがわかった。

フコキサンチノールが示すユニークな抗腫瘍作用は、癌細胞への直接的な効果だけではなく、治療補助としても有効なことが期待でき、有病者に対する副作用軽減や症状緩和にも効果的と考えられる。本研究では、フコキサンチノールが臨床大腸癌に対しても抗腫瘍効果を示し、複数の機序が関与することを明らかにした。これらは癌診療に対して新しい選択肢をもたらす基礎研究であり、水産資源に含まれる機能性成分を新しい視点で掘り下げ、より幅の広い医療の提案に寄与すると考えられる。よって審査員一同は本研究の申請者が博士（水産科学）の学位を授与される資格のあるものと判定した。