

Investigation of the effect of epirubicin micelles against glioma initiating cells

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2019-02-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中島, 温 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.20780/00032112

主論文の要約

Investigation of the effect of epirubicin micelles against glioma initiating cells

(邦題) エピルビシンミセルのグリオーマ起源細胞に対する有効性の検討

東京女子医科大学大学院
先端生命医科学系専攻先端工学外科学分野

(指導：村垣 善浩教授) ㊦

中島 温

(投稿準備中)

【背景】

膠芽腫は予後不良の原発性悪性脳腫瘍である。Glioma stem cells と呼ばれる幹細胞性質をもつ細胞分画が、根治困難性の原因とされている。近年のドラッグスクリーニングにおいて、エピルビシンが膠芽腫検体由来の幹細胞に対して *in vitro* で高い増殖抑制効果を示すことが報告された。しかしエピルビシンの血液脳関門通過性が低く、腫瘍内の薬物濃度が抗腫瘍効果に不十分であることが問題となっている。一方、新生血管が脆弱である腫瘍組織内では、正常血管からは漏出しない高分子が漏出し、排泄されにくい。これらの性質を利用するミセル等のドラッグデリバリーシステムが開発され、高分子が腫瘍に蓄積する EPR (enhanced permeability and retention) 効果が期待されている。ミセルは腫瘍細胞内に取り込まれた後リソソーム内の酸性環境に反応して細胞内で薬物を放出する。ミセルは腫瘍細胞選択的に働き、エピルビシンの薬効を効果的に発揮

させ、副作用を低減することが期待できる。本研究では自己複製能等の幹細胞性質を有するマウス誘導型グリオーマ起源細胞 (Glioma initiating cells: GICs) を用いて、エピルビシンミセルの有効性を *in vitro* 及び *ex vivo* で検討した。

【対象および方法】

Ink4/Arf 欠失マウス由来の神経幹細胞に H-RasV12 を導入した GICs を用いて、エピルビシンミセルの効果を細胞毒性アッセイ、スフェア形成アッセイ、膠芽腫モデルマウスから作製した脳切片のスライス培養で検討した。

【結果】

In vitro において、エピルビシンミセルは 1-1000nmol/L の範囲で GICs に対して濃度依存的な増殖抑制効果を示した。*Ex vivo* では 4 日間の観察期間において、薬剤投与開始時の腫瘍塊の最大径が 1 mm 以下の切片において、腫瘍増大の抑制が観察された。

【結論】

In vitro/ ex vivo とともに、エピルビシンミセルの GICs に対する抗腫瘍効果を認めた。培養脳切片における抗腫瘍効果はミセル投与開始時の腫瘍の大きさと逆相関を示し、臨床応用には治療開始時期が重要である可能性が示唆された。