

研究区分	一般共同研究	
研究課題	アミノレブリン酸投与後の腫瘍特異的ポルフィリン蓄積メカニズムの細胞レベルでの解明	
研究代表者	所属・職名・氏名	東京工業大学生命理工学研究科・准教授・小倉俊一郎
研究分担者	所属・職名・氏名	東京工業大学フロンティア研究機構・特任准教授・田畠健治
	所属・職名・氏名	東京工業大学生命理工学研究科・大学院生・平野智久
	所属・職名・氏名	東京工業大学生命理工学研究科・大学院生・伊藤謙介
	所属・職名・氏名	東京工業大学生命理工学研究科・大学院生・林麻衣子
受入担当教員	職名・氏名	准教授・遠藤良夫
【研究目的】	<p>がん患者にアミノレブリン酸(ALA)を投与すると、腫瘍特異的にポルフィリンが蓄積されることが知られており、この現象を利用したがんの蛍光診断・がんの光線力学治療が臨床で用いられている。しかしながら、腫瘍特異的なポルフィリン蓄積の分子メカニズムは未だ解明されていない。そこで本研究は ALA 投与後の腫瘍特異的なポルフィリン蓄積メカニズムの解明を目的とし、特異的なポルフィリン蓄積に関わる生体内物質を同定する。本研究で得られる知見は、ポルフィリン蓄積能を指標としたがんの個性診断を可能とするものであり、光線力学治療の効果を予測できるバイオマーカーを提供し、光線力学治療のオーダーメイド化を実現するものである。</p>	
【研究内容・成果】	<p>種々のがん細胞株に対して、ポルフィリン蓄積に関与していると予想される分子のたんぱく質の発現量ならびにその mRNA の発現量の解析を行った。その結果、PEPT1 ならびに ABCG2 の発現が変化している細胞が腫瘍特異的なポルフィリン蓄積に関与していることが示唆されている。</p> <p>そこで本年度は PEPT1 の過剰発現株ならびに ABCG2 発現抑制株を樹立し、その機能解析を行った。その結果、PEPT1 の過剰発現株ならびに ABCG2 発現抑制株ではポルフィリン蓄積能が飛躍的に向上した。PEPT1 は ALA の取り込みに関与しており、ABCG2 はポルフィリンの排出に関与しているため、これらのトランスポーターの役割の重要性が証明できた。</p> <p>さらに ALA を用いた光線力学治療における耐性株においてもこれらのトランスポーターの発現異常が観察された。以上のことから ALA を投与した後の腫瘍特異的ポルフィリン蓄積には PEPT1 ならびに ABCG2 が重要な因子であることが明らかとなった。</p> <p>また、膀胱癌検体を採取し、PEPT1 ならびに ABCG2 の mRNA 発現量を調べた。その結果、腫瘍部位において PEPT1 の発現亢進、ならびに ABCG2 の発現抑制が観測された。このことからこれらのトランスポーターが腫瘍特異的なポルフィリン蓄積に大きく関与していることが分かった。</p>	
【成果等】	<p>【主な論文発表】</p> <p>Yuichiro Hagiya, Hideo Fukuhara, Kentaro Matsumoto, <u>Yoshio Endo</u>, Motowo Nakajima, Tohru Tanaka, Ichiro Okura, Atsushi Kurabayashi, Mutsuo Furihata, Keiji Inoue, Taro Shuin, <u>Shun-ichiro Ogura</u> Expression levels of PEPT1 and ABCG2 play key roles in 5-aminolevulinic acid (ALA)-induced tumor-specific protoporphyrin IX (PpIX) accumulation in bladder cancer, <i>Photodiagnosis and Photodynamic Therapy</i>, 2013, 10, 288-295.</p> <p>【学会発表】</p> <p><u>遠藤良夫</u>、<u>小倉俊一郎</u>、米村豊、木村仁: ジピリダモールによる 5-アミノレブリン酸を用いるがんの光線力学的療法の効果増強 第 72 回日本癌学会学術総会 2013 年 9 月 (横浜)</p> <p><u>遠藤良夫</u>、<u>小倉俊一郎</u>、米村豊: ABCG2 阻害剤による 5-アミノレブリン酸を用いるがん光線力学的療法の効果増強 日本薬学会第 134 年会 2014 年 3 月 (熊本)</p> <p>【その他特筆事項】</p> <p>なし</p>	