

氏名	島津洋介
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5101 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Integrin antagonist augments the therapeutic effect of adenovirus-mediated REIC/Dkk-3 gene therapy for malignant glioma (インテグリン拮抗薬は、悪性グリオーマに対するアデノウイルスを用いたREIC/Dkk-3遺伝子治療効果を増強する)
--------	--

論文審査委員	教授 浅沼幹人 教授 阿部康二 教授 松井秀樹
--------	-------------------------

学位論文内容の要旨

Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (REIC/Dkk-3) は様々な癌で発現が低下しており、グリオーマ細胞においても REIC/Dkk-3 が細胞増殖を抑制していると報告されている。また、我々はこれまで integrin $\alpha v \beta 3$, $\alpha v \beta 5$ の拮抗薬である cRGD の抗腫瘍効果、併用効果について検討してきた。今回悪性グリオーマ細胞に対する、REIC/Dkk-3 遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクター (Ad-REIC) と cRGD との併用療法について検討した。悪性グリオーマ細胞株では、正常ヒトアストロサイトと比較して REIC/Dkk-3 mRNA、REIC/Dkk-3 タンパクともに発現が低下していた。In vitro において、悪性グリオーマ細胞を Ad-REIC、cRGD それぞれ単独で処理しても抗腫瘍効果を認め、両者を併用することでさらに抗腫瘍効果の増強を認めた。マウス脳腫瘍モデルにおいては、Ad-REIC と cRGD の併用群は、Ad-REIC 単独群に比べ生存期間が有意に延長し、組織学的にも有意にアポトーシス細胞が増加していた。また、併用療法による抗腫瘍効果のメカニズムとして、 β -catenin の抑制と caspase の活性化が関連していた。

論文審査結果の要旨

悪性グリオーマ glioblastoma はその浸潤性から治療抵抗性の脳腫瘍であり、新規治療法が求められている。本研究は、Reduced expression in immortalized cells/Dickkopf-3 (REIC/Dkk-3) 遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクター (Ad-REIC) とインテグリン $\alpha v \beta 3$, $\alpha v \beta 5$ の拮抗薬 cRGD の併用療法の抗腫瘍効果について検討したものである。In vitro 悪性グリオーマ細胞において、Ad-REIC、cRGD 単独での抗腫瘍効果に比べ、併用により相乗的な効果が得られた。また、glioblastoma 播種マウスモデルにおいても Ad-REIC 単独に比して cRGD 併用では β -catenin の抑制と caspase の活性化、アポトーシス細胞増加と生存期間の延長がみられた。それぞれ単独では効果の弱い Ad-REIC、cRGD を組み合わせることにより強力な抗腫瘍効果をもたらされることを明らかにしたものとして、臨床上価値のある業績である。よって 本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。