

| | |
|---------|--|
| 氏名 | 岡 哲 生 |
| 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5464号 |
| 学位授与の日付 | 平成29年3月24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 | A super gene expression system enhances the anti-glioma effects of adenovirus-mediated REIC/Dkk-3 gene therapy (悪性グリオーマに対して第2世代REIC/Dkk-3遺伝子発現アデノウイルス (Ad-SGE-REIC) はより強い抗腫瘍効果を発揮する) |
| 論文審査委員 | 教授 加藤宣之 教授 狩野光伸 准教授 團迫浩方 |

学位論文内容の要旨

Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (REIC/Dkk-3) は癌抑制遺伝子として発見され、様々な癌で発現が低下している。これまでREIC/Dkk-3は、endoplasmic reticulum (ER)ストレスを介するアポトーシスの誘導や、Wnt/ β -cateninシグナル伝達経路を阻害し、caspaseを活性化することで細胞増殖を抑制することが報告されている。また、免疫反応を介した抗腫瘍効果の報告もある。現在では、第1世代のAd-REIC (Ad-CAG-REIC) よりもREIC/Dkk-3の発現効率が高い、第2世代Ad-REIC (Ad-SGE-REIC) が開発されており、今回悪性グリオーマに対するAd-SGE-REICの抗腫瘍効果について検討を行った。

In vitroにおいて、western blot法でREIC/Dkk-3、ERストレス関連因子、 β -cateninの発現を比較したところ、Ad-CAG-REICと比較し、Ad-SGE-REICの方がREIC/Dkk-3の高い発現がみられ、ERストレス関連因子の発現が上昇し、 β -cateninの発現は減少していた。cytotoxicity assay ではAd-SGE-REIC群で腫瘍細胞に対して高い抗腫瘍効果を示したが、NHA(normal human astrocyte)に対する細胞毒性は低かった。

In vivoにおいてU87 EGFR脳腫瘍モデル、GL261 syngeneic脳腫瘍モデルを用い、生存期間について検討したところAd-SGE-REIC治療群ではコントロール群に比べ、有意に生存期間が延長した。また、GL261 syngeneic脳腫瘍モデルで、CD8(細胞障害性T細胞マーカー)、およびCD11c(樹状細胞マーカー)の免疫染色を行ったところAd-SGE-REIC治療群で腫瘍部の陽性細胞数が増加していた。

第2世代Ad-SGE-REIC は、Ad-CAG-REICと比べ、REIC/Dkk-3の発現効率が高く、悪性グリオーマに対して強い抗腫瘍効果が得られた。

論文審査結果の要旨

本研究では、第2世代の REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルス (Ad-SGE-REIC)を用いて悪性グリオーマに対する抗腫瘍効果を第1世代の Ad-CAG-REIC と比較することにより検討した。In vitro での検討の結果、Ad-SGE-REIC では Ad-CAG-REIC より REIC/Dkk-3 の発現が有意に高く、ER ストレス関連因子の発現上昇と β -カテニンの発現減少が認められた。Ad-SGE-REIC は Ad-CAG-REIC に比べて腫瘍細胞に対して高い抗腫瘍効果を示し、正常のアストロサイトに対する毒性は低いことも分かった。In vivo でのマウス腫瘍モデルにおいても、Ad-SGE-REIC は Ad-CAG-REIC に比べて有意に生存期間の延長を引き起こすことが分かった。本研究により Ad-SGE-REIC は Ad-CAG-REIC に比べて REIC/Dkk-3 の発現効率が高く、悪性グリオーマに対して強い抗腫瘍効果が得ることが示された点において価値ある業績であると認める。

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。