

氏名	井上 雅
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 3081 号
学位授与の日付	平成18年3月24日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	p53 Protein Transduction Therapy: Successful Targeting and Inhibition of the Growth of the Bladder Cancer Cells (膀胱癌組織への特異的標的化を目指したp53蛋白質治療法の開発)
論文審査委員	教授 谷本 光音 教授 田中 紀章 助教授 田中 弘之

学位論文内容の要旨

我々は11個のアルギニンからなるペプチド(11R)を蛋白質の末端に結合させると、蛋白質が細胞内へ効率良く導入されることを明らかにしてきた。本研究では11Rを結合させたp53蛋白質の膀胱癌細胞内へ導入ならびに癌抑制効果を検討した。p53変異型膀胱癌由来細胞(J-82、T24)を用い、11R-p53を導入し細胞増殖抑制効果についてWSTアッセイを用いて検討を行った。更に、シスプラチン(CDDP)併用における相乗効果についても検討した。また、J82を用いたマウス膀胱癌同所移植モデルを作成した後、膀胱内に11Rを結合させたGreen Fluorescence protein(11R-GFP)を注入し、蛍光顕微鏡にて11R-GFPの膀胱癌組織への導入を検討した。いずれの癌細胞においても、11R-p53添加群では濃度依存的に癌細胞増殖抑制効果を認めた。更に、CDDPで誘導された癌細胞のアポトーシスを増強する効果も認められた。11R-GFPは正常膀胱上皮には導入されず、膀胱癌組織にのみ導入された。以上より、11R-p53は膀胱癌に対する膀胱内注入療法として有効な治療法となることが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究では11個のアルギニンペプチド(11R)を蛋白質末端に結合させると細胞内への蛋白質導入効率が上がることを利用し、2種類のヒト膀胱癌細胞株を標的細胞として、p53蛋白質の細胞内への導入を検討している。変異型p53を有する細胞株に比して、11R-p53を導入した細胞株では、明らかな細胞増殖抑制効果を認め、この効果はCDDPの存在下ではアポトーシスの増強効果をもたらしていることを証明している。

さらに、経膀胱的に11R-GFPを導入したヒト膀胱癌移植マウス膀胱組織の解析結果では、GFRは正常膀胱組織には導入されず、選択的に膀胱癌組織に導入されたことから、蛋白質を用いた癌治療法の分野において重要な知見を得たものとして価値ある業績と認めます。

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。