

氏名	荒木 大 司
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 4079 号
学位授与の日付	平成22年 3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Cell-Penetrating D-Isomer Peptides of p53 C-Terminus: Long-term Inhibitory Effect on the Growth of Bladder Cancer (膀胱癌に対する細胞膜透過性ペプチドを用いたD-isomer型 p53ペプチド導入治療法の試み)
論文審査委員	教授 平松 祐司 教授 加藤 宣之 准教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

我々は細胞内で分解されにくい抗腫瘍性ペプチドに、細胞膜透過性ペプチドとマクロピノソームから放出させることを促進するペプチドを用いて、膀胱癌に導入する長期持続型 p53 カルボキシル基末端ペプチド導入法を開発し、その膀胱癌への導入効率、抗腫瘍効果について検討した。p53 変異型膀胱癌由来細胞(J82、T24) に長期持続型 p53 カルボキシル基末端ペプチドを導入し、細胞増殖抑制効果を WST-1 アッセイ、アポトーシス誘導効果については Hoechst 染色、活性型カススペース免疫染色法により比較検討した。In vivoでの効果については、SCID マウスの腹腔内に J82 を移植し、長期持続型 p53 カルボキシル基末端ペプチドを腹腔内に投与して、生存期間を Kaplan-Meijer 法で検討した。いずれの膀胱癌細胞においてもペプチド濃度が 1 μM 以上で癌細胞増殖抑制効果を有意に認めた。また、ペプチド投与 1 日目で癌細胞のアポトーシスを有意に増強させる効果があった。また、in vivo ではペプチドを投与した群では、対象群と比べて有意に生存期間の延長を認めた。長期持続型 p53 カルボキシル基末端ペプチド導入法は、膀胱癌に対して簡便かつ安全で強力な革新的治療法として期待される。

論文審査結果の要旨

本研究は膀胱癌の中でも悪性度が高く、化学療法、放射線療法に抵抗性を示す p53 遺伝子変異を有する膀胱癌に対する新しい治療法に関する研究である。p53 に 11 個のアルギニンからなる細胞膜透過性ペプチドを付加することにより、p53 を膀胱癌に特異的に導入することに成功し、6 種のペプチドを合成し研究を進めている。

In vitro 実験において、特に dCPRs-p53C' -riHA2 で著明な抗腫瘍効果を見いだしている。そのメカニズムとして本ペプチドがアポトーシスを誘導することを報告している。また、in vivo 実験においても dCPRs-p53C' -riHA2 は有効で有意な生存期間を認め、特に有害な副作用を認めておらず、この長期持続型 p53 カルボキシル基末端ペプチド導入法は、今後臨床応用も期待できる治療法と考えられる。

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。