

氏名	小 川 誠 之
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 3525 号
学位授与の日付	平成12年12月31日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	NOVEL COMBINATION THERAPY FOR HUMAN COLON CANCER WITH ADENOVIRUS-MEDIATED WILD-TYPE <i>p53</i> GENE TRANSFER AND DNA-DAMAGING CHEMOTHERAPEUTIC AGENT (大腸癌に対するp53遺伝子発現アデノウイルスベクターとDNA 障害性抗癌剤を用いた遺伝子治療)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 山田 雅夫 教授 辻 孝夫

学位論文内容の要旨

癌抑制遺伝子 p 5 3 は抗癌剤や放射線によるアポトーシス誘導で重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。p 5 3 遺伝子に異常を持つヒト大腸癌由来 W i D r 細胞に p 5 3 遺伝子発現アデノウイルスベクター (AdCMVp53) の感染により正常型 p 5 3 遺伝子を導入し、DNA障害性抗癌剤を併用した場合の抗腫瘍効果を *in vitro* 及び *in vivo* で検討した。*in vitro* において AdCMVp53 の感染により W i D r 細胞で強い p 5 3 蛋白質の発現が認められ、この正常型 p 5 3 遺伝子導入により、抗癌剤単独処理に比べて抗腫瘍効果の増強が見られた。*in vivo* のモデルとして W i D r 細胞をヌードマウスの皮下に移植し、その後 AdCMVp53 を腫瘍移植部位の皮下に注入し、同時に抗癌剤を腹腔内に投与した。AdCMVp53 単独及び抗癌剤単独では有意な増殖抑制は見られなかったが、無治療群に対して AdCMVp53 抗癌剤併用群では有意な増殖抑制が認められた。これらから、p 5 3 遺伝子に異常を持つ大腸癌に正常型 p 5 3 遺伝子を導入することにより、臨床でも抗癌剤の効果を増強できる可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は癌抑制遺伝子 p 5 3 に異常をもつ大腸癌に対して正常 p 5 3 遺伝子導入と抗癌剤投与を併用する複合遺伝子治療が有効であるか否かを検証したものである。本研究者は p 5 3 遺伝子にホモのミスセンス変異をもつ W i D r 細胞にアデノウイルスベクターを用いて正常 p 5 3 遺伝子を導入し、DNA障害性抗癌剤シスプラチンを併用した場合としなかった場合の抗腫瘍効果を *in vitro*, *in vivo* で検討した。その結果、*in vitro*, *in vivo* 両方の系において p 5 3 遺伝子導入併用例では抗癌剤単独処理、及び遺伝子導入単独の場合に比べて有意な抗腫瘍効果の増強が認められた。これらの事実から p 5 3 遺伝子に異常をもつ大腸癌に正常型 p 5 3 遺伝子を導入することにより、臨床でも抗癌剤の効果を増強できる可能性が示唆された。

以上のように、本研究はアデノウイルスベクターを用いた p 5 3 遺伝子導入と抗癌剤投与併用療法が p 5 3 遺伝子に異常をもつ大腸癌の治療に有効である可能性を示したもので、意義のある研究成果と認めた。

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。