

氏名	三好 亨
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 4155 号
学位授与の日付	平成18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	Tumor-specific expression of the RGD- $\alpha$ 3(IV)NC1 domain suppresses endothelial tube formation and tumor growth in mice (腫瘍特異的なRGD- $\alpha$ 3(IV)NC1ドメイン発現がマウスにおける内皮の管腔形成と腫瘍増殖を抑制する)
論文審査委員	教授 許 南浩 教授 田中 紀章 助教授 近藤 英作

#### 学位論文内容の要旨

血管新生は腫瘍増殖において重要な役割をもっている。今回の研究ではIV型コラーゲン $\alpha$ 3鎖の noncollagenous domain (RGD- $\alpha$ 3(IV)NC1) を腫瘍に発現させ、その腫瘍増殖抑制効果を検討した。human telomerase reverse transcriptase(hTERT)プロモーターを用い、テロメラーゼ活性の高い腫瘍細胞で特異的に RGD- $\alpha$ 3(IV)NC 蛋白を産生するアデノウイルスを作成した。培養系では conditioned media を使用した実験で内皮細胞の管腔形成の抑制と増殖抑制が認められた。担癌マウスモデルでは単回腫瘍内注射により腫瘍の増殖抑制効果を認め、さらに週一回の腫瘍内注射によってより長期にわたる腫瘍増殖抑制も認められた。また、治療群では組織学的に腫瘍内血管が減少していた。以上より hTERT プロモーターによるがん特異的発現システムを用いた RGD- $\alpha$ 3(IV)NC1 による血管新生抑制療法のがん治療への有用性が示された。

#### 論文審査結果の要旨

IV型コラーゲン $\alpha$ 鎖の noncollagenous (NC1)ドメインは、血管新生を抑制することからがん治療の有力な手段となり得るが、非選択的に過剰発現すると免疫反応を介して臓器障害を引き起こす可能性がある。そこで三好亨君は、h-TERT プロモーターの下流に NC1 ドメインをつないだアデノウイルスベクターを構築し、テロメラーゼ活性を有するがん細胞で特異的に発現させることによって、より選択的に抗腫瘍効果を発揮させることを試みた。まず、NC1 を発現させた腫瘍細胞の馴化培地を用いて、培養内で血管内皮細胞の増殖と管腔形成の抑制作用を確認した。さらに、皮下移植したヒト前立腺がん細胞にウイルスベクターを局所投与し、週1回の注射でも28日に渡って腫瘍の増殖を殆ど停止させ得ることを示した。以上の結果は、免疫反応の検討が今後の課題であるにしても、本研究ががん治療の新たな手段を開発する上で重要な貢献であることを示す。予備審査委員会は、本論文の第一著者が二人であることを考慮しても、十分学位論文としての価値があると判断した。

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。