

今村裕氏の学位論文審査の要旨

胃癌腹膜播腫モデルに対するアデノウイルスを用いた

Oncolytic suicide gene therapy の有用性

(The usefulness of adenoviral oncolytic suicide gene therapy for a peritoneal dissemination model of gastric cancer in mice)

【目的】腹膜播腫は胃癌の再発様式として最も頻度が高く、かつ難治性の病態である。アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療は、本病態に対する有効な治療法の1つとして期待されるが、臨床に導入する上での問題点の1つとして、アデノウイルスベクターの容量依存的毒性が挙げられる。それを克服するために、申請者は Suicide gene therapy と Oncolytic gene therapy を組み合わせた Oncolytic suicide gene therapy という新しい遺伝子治療法を考案し、相乗的な抗腫瘍効果を保ちつつ、ウイルスベクター総投与量の減量の可能性を、胃癌腹膜播腫モデルマウスを用いて検討した。【方法】Cre/loxP システムを利用した Suicide gene therapy のために①Ad/CEA-Cre、②Ad/lox-CD::UPRT を、また Oncolytic gene therapy として制限増殖型アデノウイルスである③Ad/CEA-E1 の計3種類のウイルスを作製した。in vitro の実験では、CEA 高産生細胞株であるヒト胃癌細胞株 MKN45 に対して Oncolytic suicide gene therapy (①+②+③=10MOI)あるいは等ウイルス量で Suicide gene therapy (①+②=10MOI)を行い、抗腫瘍効果を比較した。さらに、in vivo の実験では、腫瘍可視化のため GFP 遺伝子を導入した MKN45-GFP 細胞を用いた胃癌腹膜播腫モデルマウスに対して Oncolytic suicide gene therapy (1×10^8 pfu/mouse)と、その10倍のウイルス量の Suicide gene therapy (1×10^9 pfu/mouse)による治療を行い、その抗腫瘍効果と副作用について検討した。【結果】in vitro における Oncolytic suicide gene therapy の MKN45 に対する抗腫瘍効果は、同ウイルス量の Suicide gene therapy よりも優れていた。また、in vivo における Oncolytic suicide gene therapy の抗腫瘍効果は、そのウイルス10倍量の Suicide gene therapy に匹敵し、一方、副作用は軽微であった。【結論】Oncolytic suicide gene therapy を用いることで、抗腫瘍効果を保ちながらウイルス量を減量させることが可能となり、胃癌腹膜播腫に対する Oncolytic suicide gene therapy の臨床応用への可能性が示唆された。

審査において、CEA プロモーターを遺伝子治療に用いることの妥当性と有効性、アデノウイルスベクター投与経路の妥当性、血中にあらかじめ存在する、あるいは治療により出現するアデノウイルス抗体の遺伝子治療の効果に及ぼす影響、モデルマウスにおける治療による生存率、体重の変化、副作用の出現の頻度と機序、モデルマウス生体内でのアデノウイルス増殖動態、癌細胞におけるアデノウイルス受容体の発現動態、ウイルスベクターと非ウイルスベクターとのそれぞれの特徴と課題、アデノウイルスベクターの改良の現状等について、質疑応答が交わされ、申請者よりおおむね適切な回答と考察がなされた。本研究は、CEA プロモーターを用いた Oncolytic suicide gene therapy が、胃癌の腹膜播腫に対する新たな治療法になりうることを明らかにした点で評価された。

審査委員長

消化器内科学担当教授



審査結果

学位申請者名：今村 裕

専攻分野：消化器外科学

学位論文題名：胃癌腹膜播腫モデルに対するアデノウイルスを用いた Oncolytic suicide gene therapy の有用性

(The usefulness of adenoviral oncolytic suicide gene therapy for a peritoneal dissemination model of gastric cancer in mice)

指 導：馬場秀夫 教授

判定結果：

可 不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可 不可

平成 22 年 2 月 2 日

審査委員長 消化器内科学担当教授

江村 裕

審査委員 分子遺伝学担当教授

尾池 雄一

審査委員 病態情報解析学担当教授

安東 由喜雄

審査委員 微生物学担当教授

赤池 孝章