

氏名	枝村 康平
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 3473 号
学位授与の日付	平成19年9月30日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Adenovirus-mediated REIC/Dkk-3 gene transfer inhibits tumor growth and metastasis in an orthotopic prostate cancer model
(アデノウイルスを用いたREIC/Dkk-3遺伝子導入による前立腺癌の転移抑制効果について)

論文審査委員 教授 田中 紀章 教授 吉野 正 准教授 木浦 勝行

学位論文内容の要旨

我々は以前、REIC/Dkk3 遺伝子 (REIC) の強制発現によるヒト前立腺癌細胞の選択的アポトーシス効果を解明し、PC3 細胞の皮下腫瘍モデルにて顕著な腫瘍抑制効果を認めた。転移抑制効果とそのメカニズムについては未解析であったため、今回、マウス前立腺癌同所移植モデルを用いてそれらを検討した。

マウス前立腺癌細胞 RM-9 の同所移植モデルを作製し、アデノウイルスベクターを用いて REIC を腫瘍内に注入したところ、腫瘍の増殖は有意に抑制された。TUNEL 法により、それらは REIC によるアポトーシスが関与することを確認した。続いて REIC の転移抑制効果を解析したところ、リンパ節転移の個数、頻度共に REIC 群では著明な減少を認めた。さらに前立腺癌同所移植モデルにおいて生存率を解析したところ、REIC 群で有意に延長していた。in vitro のインベーションアッセイでは REIC を作用させた細胞で浸潤能が抑制されており、培養液のザイモグラフィで REIC 群の著明なシグナル低下を認めたことより、REIC の転移抑制効果は MMP 活性の低下が関与していることが示唆された。

REIC による遺伝子治療は、前立腺局所癌に対する腫瘍抑制効果のみでなく、転移抑制効果を有し、生存率を向上させることが明らかとなった。

論文審査結果の要旨

本研究は、REIC/Dkk3 遺伝子 (REIC) の強制発現によるヒト前立腺癌細胞の腫瘍抑制効果をマウス前立腺癌同所移植モデルを用いて検討したものである。

アデノウイルスベクターを用いて REIC を腫瘍内に注入したところ、腫瘍の増殖は優位に抑制され、TUNEL 法によりアポトーシスが関与することが確認され、この際、リンパ節転移の著明な抑制とともに延命効果が認められた。in vitro のインベーションアッセイではがん細胞の浸潤能が抑制されており、REIC の転移抑制効果は MMP 活性の低下が関与していることが示唆された。これらの結果により、マウスに於ける REIC 遺伝子による遺伝子治療は、前立腺局所癌に対する殺細胞効果とともに転移抑制効果により生存率を向上させることが明らかとなった。

この研究は今後臨床への応用が期待される価値ある業績と考えられ、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。