

氏名	黒 住 和 彦
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 号
学位授与の日付	平成16年6月30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	Apoptosis induction with 5-fluorocytosine/cytosine deaminase gene therapy for human malignant glioma cells mediated by adenovirus (ヒト悪性グリオーマ細胞に対するアデノウイルスを用いた5-フルオロシトシン/シトシンデアミナーゼ遺伝子治療におけるアポトーシス誘導)
論文審査委員	教授 山田 雅夫 教授 清水 憲二 教授 阿部 康二

学位論文内容の要旨

我々は悪性グリオーマに対する薬剤感受性遺伝子治療の抗腫瘍効果について研究してきたが、その分子生物学的機構は、依然、解明されていない。今回、我々はヒト悪性グリオーマ細胞に対し、5-FC/CD 遺伝子治療による抗腫瘍効果、並びに、アポトーシス誘導能とその経路について検討した。CD 遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターをヒト悪性グリオーマ細胞株である Gli36Δ5 (mutated p53)、U87MG (wild p53)に感染させ、5-FC を添加した。両細胞株において、アポトーシス細胞の著明な増加が検出された。ウエスタンブロット法により、両細胞株とも活性化型 caspase 3、9 の発現量が増加していたが、活性化型 caspase 8 の発現量の増加は認めなかった。両細胞株とも caspase 3、9 inhibitor にてアポトーシス抑制効果を有意に認めたが、caspase 8 inhibitor によるアポトーシス抑制効果は僅かしか認めなかった。以上より、ヒト悪性グリオーマ細胞に対して、5-FC/CD 遺伝子治療により、アポトーシスが誘導され、その機序は caspase 3、9 を介するミトコンドリア経路の関与が示された。

論文審査結果の要旨

本研究は、ヒト悪性グリオーマ細胞に対する遺伝子治療の一つとして、アデノウイルスベクターを用いてシトシンデアミナーゼ遺伝子を培養グリオーマ細胞に導入し、プロドラッグとして投与した5-フルオロシトシンを、培養グリオーマ細胞内で5-フルオロウラシルに変換させて、抗腫瘍効果を示す系を確立し、さらにこの殺腫瘍細胞効果がアポトーシスによること、さらにその機序は caspase 3、9 を介するミトコンドリア経路が関与することを明らかにしている。本研究は、脳腫瘍に対する遺伝子治療の有用性について重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

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。