

氏名	道上宏之
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 2991 号
学位授与の日付	平成17年6月30日
学位授与の要件	医学研究科外科系脳神経外科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	The NH ₂ Terminus of Influenza Virus Hemagglutinin-2 Subunit Peptides Enhances the Antitumor Potency of Polyarginine-mediated p53 Protein Transduction (インフルエンザのヘマグルチニンサブユニットペプチドのN末端付加はポリアルギニンを介したp53蛋白導入による抗腫瘍効果を増強する)
論文審査委員	教授 田中紀章 教授 清水憲二 助教授 那須保友

学位論文内容の要旨

蛋白導入法はポリアルギニンなどの蛋白導入ドメインを付加した蛋白やペプチドが細胞膜を通過する方法として近年発展している分野である。ポリアルギニン付加した p53 蛋白は細胞膜を通過し、癌細胞の細胞増殖抑制効果を持つとして報告されている。しかしながら、導入された p53 蛋白は細胞質内のマクロピノソーム内に取り込まれてしまい、細胞内で自由に働くことができない。そのため、十分に機能させるためには高濃度の蛋白を使う必要がある。この問題を解決するために本研究では pH 反応性のインフルエンザヘマグルチニンサブユニットのドメインをポリアルギニン付加の p53 蛋白に併用することにより、エンドソーム内で低い pH となったときにエンドソームの膜破壊作用をもたらすように蛋白を作製した。

この蛋白は導入後、悪性グリア細胞に導入後、核内へと局在し、蛋白導入ドメインのみの p53 蛋白と比較して非常に高い p21(waf1)の転写活性を示した。さらに低濃度の蛋白で悪性グリア細胞の増殖抑制効果を得た。この結果より、蛋白導入ドメインとエンドソームリリーシングドメインの併用による蛋白導入療法は悪性脳腫瘍に対する有用な治療法になりうると考えられました。

論文審査結果の要旨

蛋白導入法はポリアルギニンなどの蛋白導入ドメインを付加して機能蛋白やペプチドに細胞膜を通過させる方法である。ポリアルギニンを付加した p53 蛋白質は細胞膜を通過し、癌細胞の細胞増殖抑制効果を持つが、細胞質内のマクロピノソーム内に取り込まれるため、細胞内で自由に働くことが出来ない。そのため、十分に機能させるには高濃度の蛋白を使う必要がある。本研究ではマクロピノソームからの蛋白放出を促すように pH 反応性のインフルエンザヘマグルチニンサブユニットを付加した。この HA2-p53-9R 蛋白は、悪性グリア細胞に導入後、核内に移行し、蛋白導入ドメインのみの p53 蛋白と比較して非常に高い p21(waf1)の転写活性を示した。さらに低濃度の蛋白で悪性グリア細胞の増殖抑制効果を得た。この結果より、蛋白導入ドメインとエンドソームリリーシングドメインの併用による蛋白導入法は悪性脳腫瘍に対する有用な治療法になりうると考えられた。

本研究は、悪性脳腫瘍に対する新しい治療法の可能性を示すもので、価値ある業績と認める。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。