

氏名	河内 啓一郎
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 4480 号
学位授与の日付	平成24年3月23日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Preclinical Safety and Efficacy of <i>in Situ</i> REIC/Dkk-3 Gene Therapy for Prostate Cancer (前立腺癌に対するREIC/Dkk-3遺伝子治療の安全性と効果に関する研究)
論文審査委員	教授 藤原 俊義 教授 清水 憲二 准教授 松尾 俊彦

#### 学位論文内容の要旨

本研究の目的は、我々が同定した癌治療遺伝子 REIC を用いて臨床で遺伝子治療を実施するために、マウスを用いた前臨床試験によりアデノウイルスベクター-REIC 遺伝子 (Ad-REIC) の安全生を検証することにある。以前、Ad-hREIC と Ad-mREIC は *in vitro*、*in vivo* において強い抗癌効果を誘導することを示した。それに続き、今回は2つの *in vivo* 実験と1つの *in vitro* 実験を追加報告する。実験 No.1 は PC3 細胞を使いマウス皮下腫瘍モデルを作成、腫瘍内に Ad-hREIC を投与し毒性と治療効果をみた。実験 No.2 はマウス正常前立腺内に Ad-mREIC を投与し毒性を検討した。検討項目は体重、脾重、血液生化学検査、組織所見とした。2つの実験系ともに Ad-REIC 投与群、PBS 投与群、Ad-LacZ 投与群で検討項目に有意差を認めなかった。PC3 細胞を使った *In vitro* 実験で、Ad-hREIC 投与群で有意差をもってアポトーシスを起こしていた。これらの結果から Ad-hREIC アデノウイルスベクターの *in situ* 遺伝子治療は前立腺癌に対し強い抗腫瘍効果を持ち且つ安全に使用できる治療法と考えられる。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、REIC 癌抑制遺伝子を搭載した非増殖型アデノウイルスベクターのマウスにおける安全性を検討した前臨床研究である。Ad-hREIC の腫瘍内投与は安全に投与可能であり、腫瘍縮小が認められた。また、Ad-mREIC のマウス正常前立腺への投与も安全であり、他の臓器への影響もみられなかった。毒性試験としての容量依存性の検討や組織における REIC 発現の確認などが未実施であることは残念であるが、臨床応用のための理論的根拠の一端を明らかにしたことで、本研究は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。