

氏名	杉本盛人
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 5395 号
学位授与の日付	平成 28 年 9 月 30 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 biodistribution and safety study of reduced expression in immortalized cells/Dickkopf-3-encoding adenoviral vector for prostate cancer gene therapy (前立腺癌に対する REIC/Dkk-3 遺伝子治療の生体内における安全性と効果の臨床前試験)
--------	--

論文審査委員	教授 藤原 俊義 教授 山田 雅夫 教授 堀田 勝幸
--------	----------------------------

学位論文内容の要旨

癌細胞への REIC 遺伝子導入による、細胞アポトーシス誘導の効果はすでに知られている。今回、我々は正常マウスモデルでの、アデノウイルス生体内分布とその安全性について検討した。マウスに対してヒト REIC/Dkk-3 遺伝子導入アデノウイルス (Ad-REIC) を前立腺へ高容量および低容量で局所注入した群、静脈内注入群、および PBS の前立腺内注入群との比較を行った。いずれの群も注入 1, 7, 28 日に注入部位の前立腺を含む 16 臓器内の Ad-REIC の分布を、DNA-PCR による REIC 遺伝子検出によって行った。さらに HE 染色による病理組織学的検討を行った。注入 1 日目での REIC 遺伝子の発現は、低容量群、高容量群、静脈内投与群でそれぞれ 5、10、4 臓器であったが、7 日目以降は高容量群のみ 3 臓器で発現を認めた。また、いずれの群の各組織においても、病理学的な組織傷害を示唆する所見はなかった。マウスモデルにおいては、Ad-REIC 前立腺局所投与後、全身の広い範囲でのウイルスベクター生体内分布を認め、各組織での細胞傷害は見られなかった。

論文審査結果の要旨

本研究は、REIC 遺伝子を搭載したアデノウイルスベクター (Ad-REIC) の非担癌正常マウスにおける生体内分布と薬剤毒性を検証した前臨床研究である。

マウス前立腺に低用量、高用量の Ad-REIC をそれぞれ局所投与した群と静脈内投与した群を DNA-PCR で比較したところ、REIC 遺伝子は投与 1 日目で各群にて 5、10、4 臓器で検出されたが、7 日目以降では高用量群で前立腺、膀胱、結腸のみに認められた。病理学的には、肝臓を含め各臓器で組織傷害はみられなかった。したがって、Ad-REIC 前立腺局所投与後にて、ウイルスは全身の広い範囲に分布するにもかかわらず、本剤と因果関係を持つ症候的・組織学的毒性は観察されなかった。

本研究は、前臨床研究として Ad-REIC 前立腺内局所投与の動物レベルでの安全性を示した点で重要であり、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。