

氏名	蘆田 玲子		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	第4669号		
学位授与年月日	平成17年3月24日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者		
学位論文名	Dominant-negative mutant of c-Jun gene transfer :a novel therapeutic strategy for colorectal cancer (c-Junのドミナントネガティブミュータント遺伝子導入:大腸癌に対する新たな治療戦略)		
論文審査委員	主査教授 荒川 哲男	副主査教授 平川 弘聖	
	副主査教授 岩尾 洋		

論文内容の要旨

【目的】 activator protein - 1 (AP-1) は癌遺伝子であるc-Junやc-Fosからなり、様々な物質の転写を調節している。AP - 1の大腸癌増殖における意義を解明するためc-Junのdominant negative mutant (DN-C-Jun) を作成し、癌細胞増殖抑制とその抑制機序について検討した。

【対象と方法】大腸癌細胞株 (HT-29) のAP-1活性をelectrophoretic gel mobility shift assay (EMSA) にて解析した。また、DN-c-Junを組み込んだadenovirus vector (AD-DN-c-Jun) を用い、細胞増殖並びに細胞周期について検討した。細胞増殖に関しては細胞数計測およびthymidine取り込みを、細胞周期に関してはflow cytometryを用いて検討した。一方HT - 29細胞をヌードマウスの皮下に移植した後、AD-DN-c-Junを同部に局注し腫瘍増大抑制効果について検討した。また癌細胞におけるKi-67labeling indexについても検討した。

【結果】細胞増殖時に、AP - 1活性の経時的増加を認めた。AD-DN-c-Junは内因性のAP-1 binding activityを抑制し、容量依存的に細胞増殖およびthymidine取り込みを抑制した。細胞周期では、S期の減少、G1期の増加を認めた。AD-DN-c-Junは、皮下腫瘍組織容積ならびにKi-67 labeling indexを有意に抑制した。

【結論】 AP-1は大腸癌の細胞増殖に重要であり、AD-DN-c-JunはG1静止を介して癌細胞増殖抑制効果を示した。AD-DN-c-Junを用いた遺伝子治療は、大腸癌に対する新たな治療戦略のひとつとなる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

activator protein-1 (AP-1) は癌遺伝子であるc-Junやc-Fosからなり、様々な物質の転写を調節している。本研究は、AP-1の大腸癌増殖における意義を解明するため、C-Junのdominant-negative mutant (DN-C-Jun) を作成し、癌細胞増殖抑制とその抑制機序について検討したものである。

大腸癌細胞株 (HT-29) を用いて、AP-1活性をelectrophoretic gel mobility shift assay (EMSA) にて解析した。また、DN-c-Junを組み込んだadenovirus vector (Ad-DN-c-Jun) を用い、細胞増殖並びに細胞周期について検討した。細胞増殖に関しては細胞数計測およびthymidine取り込みを、細胞周期に関してはflow cytometryを用いて検討した。一方HT-29細胞をヌードマウスの皮下に移植した後、Ad-DN-c-Junを同部に局注し腫瘍増大抑制効果について検討した。また癌細胞におけるKi67labeling indexについても検討した。

その結果、細胞増殖時に、AP-1活性の経時的増加を認めた。Ad-DN-c-Junは内因性のAP-1 binding activityを抑制し、容量依存的に細胞増殖およびthymidine取り込みを抑制した。細胞周期では、S期の減少、G1期の増加を認めた。Ad-DN-c-Junは、皮下腫瘍組織容積ならびにKi67labeling indexを有意に抑制した。

以上より、AP-1は大腸癌の細胞増殖に重要であり、Ad-DN-c-JunはG1静止を介して癌細胞増殖抑制効果を示した。Ad-DN-c-Junを用いた遺伝子治療は、大腸癌に対する新たな治療戦略のひとつとなる可能性が示唆された。

この成績は、大腸癌の発育における AP-1 の重要性を示すと共に、AP-1 をターゲットとした遺伝子治療の進

展に寄与する成績であることから、著者は博士（医学）の称号を授与されるに値するものと判定した。