

氏 名	田 中 伸 明
学 位 の 種 類	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 4 8 1 号
認 定 課 程 名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成27年2月13日
論 文 題 目	c-myc 転写抑制因子 FIR とセンダイウイルスを用いた頭頸部 扁平上皮癌に対する遺伝子治療
審査担当専門委員	(主査) 埼玉医科大学 教授 菅 澤 正 東京大学 教授 岩 本 愛 吉 浜松医科大学 教授 梶 村 春 彦

審 査 の 結 果 の 要 旨

近年の手術術式の改善、化学放射線療法の進歩にもかかわらず、頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)の生存率に、大きな改善は認められず、新規治療法の開発が望まれている。HNSCCの大半は経口腔あるいは鼻腔的に到達可能で、治療因子を局所投与可能であり、理想的な遺伝子治療の対象である。本研究では非感染型センダイウイルス(SeV/ Δ F)を用いたFIR遺伝子導入による、HNSCCに対する抗腫瘍効果及び安全性について検討している。

まず、In vivo, in vitro で GFP 搭載ベクターを用いて、HNSCC に実際に遺伝子導入可能かどうか検討し、次いで、FIR 搭載ベクターを用いて、in Vitro 及び in Vivo 異所性腫瘍移植マウスモデルにて、抗腫瘍効果を検討した。最後に、c-Myc 発現量、アポトーシスの程度について比較検討し作用機序について検討した。

頭頸部癌由来の細胞株、OSC-19,HSC-3,HSC-3-M3,FaDu を用い、in Vitro で導入効率を検討した。全ての細胞株で感染多重度(MOI)、時間依存性に GFP 発現が認められ、特に OSC-19 で導入が著明に認められ、FaDu がそれに続いた。この2細胞株を以降の in Vivo 実験で使用した。in Vivo 異所性腫瘍移植マウスモデルに、FIR 搭載ベクター、GFP 搭載ベクターを投与した。GFP 搭載ベクター投与群は対照と同様の腫瘍発育を認め、高力価 FIR 搭載ベクター投与群は、統計学的に有意な抗腫瘍効果を認め、生存率も高かった。FIR 搭載ベクターを投与した、OSC-19 細胞を用いウエスタンブロット解析を行い25MOI以上の投与群で C-Myc の発現が低下しており、アポトーシス誘導が認められた。

以上より、HNSCC においても非感染型センダイウイルスにより安全に遺伝子導入が可能であり、FIR 遺伝子導入により、C-Myc 抑制及びアポトーシス誘導による抗腫瘍効果が確認された。今後、局所進行頭頸部がんにおける、局所治療法の選択枝の一つとなることが期待できる。よって、本論文の学術的価値は高く博士(医学)として合格と判断した。