

氏名	江 原 伸
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 2272号
学位授与の日付	平成13年9月30日
学位授与の要件	医学研究科外科系泌尿器科学専攻 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文題目	Caveolin-1 プロモーターを用いた Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウィルスによる前立腺癌遺伝子治療における有効性と安全性の検討
論文審査委員	教授 田中 紀章 教授 清水 憲二 教授 岡田 茂

学位論文内容の要旨

遺伝子治療において、導入された遺伝子の発現レベルはベクターに組み込まれたプロモーターに大きく左右されるといわれている。今回 caveolin-1 プロモーターを転写コントロールとした Herpes Simplex Virus-thymidine kinase アデノウィルスベクターを使用し、前立腺癌に対するその有効性および安全性を Cytomegalovirus (CMV) プロモーターまたは Rous sarcomavirus (RSV) プロモーターを用いた HSV-tk アデノウィルスベクターとの比較において検討した。In vitro において Caveolin-1 を高発現している前立腺癌細胞株に対して、Cav.-1-tk アデノウィルスベクターはより強い細胞障害活性を示した。同所移植モデルを用いた遺伝子治療実験において Cav.-1-tk 治療群で腫瘍形成は最も抑制され、その評価として Cav.-1-tk によって癌細胞だけでなく tumor vasculature がより破壊され、necrosis が誘導される可能性が考えられた。安全性について Cav.-1-tk 投与群で有意に血清 AST レベルの変動は軽微であった。以上より caveolin-1 を高発現している前立腺癌において caveolin-1 プロモーター転写コントロール下の HSV-tk アデノウィルスベクターは有効かつ安全であると思われた。

論文審査結果の要旨

本研究は、caveolin-1 プロモーターを転写コントロールとした Herpes Simplex Virus-thymidine kinase アデノウィルスベクター (Cav.-1-tk) とガンシクロビル (GCV) を使用し、前立腺癌に対するその有効性および安全性を Cytomegalovirus (CMV) プロモーターまたは Rous sarcomavirus (RSV) プロモーターを用いた HSV-tk アデノウィルスベクターとの比較において検討したものである。

In vitro において Caveolin-1 を高発現している前立腺癌細胞株に対して、Cav.-1-tk はより強い細胞障害活性を示した。同所移植モデルを用いた遺伝子治療実験において Cav.-1-tk 治療群で腫瘍形成は最も抑制され、そのメカニズムとして癌細胞に対する直接作用だけでなく、血管新生抑制による効果も考えられた。安全性については、ベクターの静脈内投与とその後の GCV 投与において、 1×10^9 PFU RSV、CMV プロモーターの HSV-tk ベクターでは AST の高い上昇が認められたのに対し、Cav.-1-tk 投与群では血清 AST レベルの変化は極めて軽微であった。以上より caveolin-1 を高発現している前立腺癌において caveolin-1 プロモーター転写コントロール下の HSV-tk アデノウィルスベクターは有効かつ安全であると思われた。

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。