

氏名	寺石文則
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 2464号
学位授与の日付	平成15年3月25日
学位授与の要件	医学研究科外科系外科学第一専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	ECTOPIC P21 ^{SP1} GENE TRANSFER INDUCES RETINOIC ACID RECEPTOR β EXPRESSION AND SENSITIZES HUMAN CANCER CELLS TO RETINOID TREATMENT (p21遺伝子導入によるレチノイン酸に対する感受性増強を作用機構とした新しい癌の分化誘導療法)
論文審査委員	教授 許南浩 教授 清水憲二 教授 岩月啓氏

学位論文内容の要旨

レチノイン酸(RA)の生物学的作用は核内レセプターであるretinoic acid receptor(RAR)により転写因子が活性化されることによる。ヒト癌細胞に対するRAの作用はRAR β の発現に関係していることが知られており、さまざまな悪性腫瘍でRAR β 発現の欠失がみられるとされている。本実験において、ヒト癌細胞株(H1299、DLD-1)にp21遺伝子発現アデノウイルスベクター(Ad-p21)を用いp21遺伝子を導入すると、RAR β のmRNAおよび蛋白レベルでの上昇がみられた。さらにp21遺伝子を導入するとRAR β 遺伝子のプロモーターレベルでの活性化も認められた。また*in vitro*でAd-p21を感染させ、RA処理を行うとアポトーシスを生じた。加えて、ヌードマウスの皮下腫瘍モデルを用いた実験においても、Ad-p21の腫瘍内局所注入とRAの腹腔内投与を併用することにより顕著な抗腫瘍効果が認められた。これらの結果より、RAR β 発現の欠失している前癌あるいは癌病変に対し、p21遺伝子を導入することによって局所的にRAの感受性を増強させ、抗腫瘍効果が得られることが示唆された。

論文審査結果の要旨

レチノイン酸(RA)はいくつかのヒトがん細胞の増殖に抑制的に作用することが知られている。本研究は、RA受容体であるRAR β を発現していないヒトがん細胞株にアデノウイルスベクターを用いてp21を強制発現させ、RAに対する反応性の変化を検討したものである。まず、p21を導入すると、確かにp21のmRNAとタンパク質が検出された。それと同時に、RA受容体であるRAR β の発現が誘導された。この際、外部より導入したRAR β プロモーター活性の上昇がみられた。p21の導入によってヒトがん細胞株の増殖は抑制されるが、RAを同時に処理すると、単独では増殖抑制効果を示さない濃度で、p21単独よりも強く増殖が抑制され、一部にアポトーシス様の核の形態変化を認めた。ヌードマウス皮下腫瘍モデルを用いた実験においても、p21の発現ベクターとRAの同時投与は有意な抗腫瘍効果を示した。以上の結果から寺石君は、RAR β 発現の欠失している前がんあるいはがん病変に対して、p21遺伝子を導入することによって局所的にRAの感受性を増強させ、抗腫瘍効果が得られる場合があると結論した。

予備審査委員会は、本研究ががんの新たな治療戦略を構築する上で一定の意義を有すると判断した。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。