

氏名	西 崎 正 彦
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 1992 号
学位授与の日付	平成12年3月25日
学位授与の要件	医学研究科外科系外科学（一）専攻 （学位規則第4条第1項該当）
学位論文題目	Recombinant Adenovirus Expressing Wild-Type p53 Is Antiangiogenic:A Proposed Mechanism for Bystander Effect （正常型p53発現アデノウイルスベクターによる腫瘍血管 新生抑制効果：バイスタンダー効果の機序について）
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 難波 正義 教授 中山 睿一

学位論文内容の要旨

血管新生は多くの悪性新生物の増殖・進展に不可欠であるが、遺伝子異常が血管新生能の獲得に関与していることが報告されている。癌抑制遺伝子 p53 はヒト悪性腫瘍において最も高頻度に変異をきたし、また、多くの遺伝子制御に関与していることが知られているが、我々は p53 の異常が血管新生能の獲得と関与しているのではないかと推測し、正常型 p53 の回復には結果として血管新生抑制効果があると考え、変異型 p53 発現非小細胞肺癌株 H226Br 細胞にアデノウイルスベクターを用い正常型 p53 遺伝子を導入した。血管新生促進因子 VEGF は減弱、血管新生抑制因子 BAI1 は上昇し、また、in vivo における血管新生も著明に抑制された。さらに遺伝子導入細胞と無処置細胞を混合しヌードマウス皮下に移植した実験では、正常型 p53 遺伝子導入細胞が血管新生抑制を介し周囲の細胞に影響を及ぼすバイスタンダー効果の存在を示唆する結果を得た。

論文審査結果の要旨

本研究は癌抑制遺伝子産物 p53 蛋白質の異常が腫瘍における血管新生に関わっていることを初めて示したものである。本研究者らは変異型 p53 発現非小細胞肺癌細胞株 H226Br 細胞にアデノウイルスベクターを用いて正常型 p53 遺伝子を導入したところ、血管新生促進遺伝子 VEGF の発現減弱、血管新生阻害因子 BAI1 の発現上昇、および in vitro/ in vivo における血管新生の著明な抑制を観察した。又、遺伝子導入/非導入細胞の混合移植実験では、p53 導入細胞が非導入癌細胞の増殖も抑制した。以上のように、本研究は正常型 p53 遺伝子導入による腫瘍抑制効果やバイスタンダー効果の一部は血管新生の抑制が関与することを初めて示したもので、極めて意義のある研究成果と認めた。

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。