

氏名	竹信俊彦
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第3800号
学位授与の日付	平成15年3月25日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Development of p53 Protein Transduction Therapy Using Membrane-permeable Peptides and the Application to Oral Cancer Cells (膜透過性ペプチドを用いたp53蛋白導入療法の開発と口腔癌細胞への応用)
論文審査委員	教授 清水憲二 教授 田中紀章 教授 西崎和則

学位論文内容の要旨

最近の研究で、エイズウイルスが発現するTAT蛋白等の蛋白質が細胞膜透過性を有することが示唆されている。ポリアルギニンペプチドも膜透過性を持つことから、我々は11個のアルギニンからなるペプチド(11R)を用い、癌抑制遺伝子p53のコードするp53蛋白を口腔癌細胞の核内に導入することにより、同癌細胞の増殖を抑制したので報告する。11Rを結合させたp53蛋白(11R-p53)は、効率的に癌細胞の細胞膜を透過して核内に導入された。導入されたp53蛋白は、p21/WAF1プロモーターを活性化し、変異型p53遺伝子を持つ口腔癌細胞の増殖を抑制した。その効果はアデノウイルスによるp53遺伝子治療と同程度であった。さらに11R-p53は、シスプラチン依存性の癌細胞アポトーシスを増強した。これらのデータから蛋白導入療法が新たな癌治療手段となりうることを示唆した。

論文審査結果の要旨

本研究は膜透過性ペプチドを結合させたp53癌抑制遺伝子産物を生細胞に導入することによる新しい癌の治療法の可能性を検討したものである。本研究者らは11個のアルギニンからなる膜透過性ペプチド(11R)をp53蛋白質のC末端に結合させた組み換え蛋白質を大腸菌で発現、精製し、p53遺伝子欠損を持つ種々の口腔癌細胞株に導入した。導入された11R-p53は効率的に核に移行し、p21/WAF1プロモーターの活性化、同癌細胞の増殖抑制をもたらした。この効果はアデノウイルスによるp53遺伝子治療と同程度であった。さらに11R-p53はシスプラチン依存性の癌細胞アポトーシスを増強した。

以上のように、本研究は膜透過性ペプチドを結合させたp53癌抑制遺伝子産物による蛋白導入療法が新たな癌の治療手段となりうることを示唆したものであり、この分野の発展に貢献しうる意義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。