

氏名	村 上 敬 祥
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 号
学位授与の日付	平成16年9月30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	Antitumor Effect of Intratumoral Administration of Bone Marrow-Derived Dendritic Cells Transduced with Wild-Type p53 Gene (正常型 p53 遺伝子を導入した骨髄由来樹状細胞の腫瘍内投与による抗腫瘍効果)
論文審査委員	教授 吉野 正 教授 山田 雅夫 助教授 那須 保友

#### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

目的:腫瘍抑制遺伝子p53は、約50%のヒト悪性新生物で変異と発現異常がみられる。強力な専門的抗原提示細胞である樹状細胞(DC)にマウス正常型p53発現アデノウイルスベクター(Ad-mp53)を感染させ、変異p53発現腫瘍に腫瘍内投与することにより、全身的な抗腫瘍効果が誘導されるか、MethAとMCA-207を用いたマウス癌モデルで検討した。

結果:Ad-mp53感染により、骨髄由来DC内に正常型p53蛋白質の蓄積が認められた。そのp53発現DCの腫瘍内投与によって、MethAとMCA-207腫瘍の著明な増殖抑制がみられた。p53発現DCのMCA-207腫瘍内への局所投与により、その腫瘍と遠隔部のMCA-207腫瘍の両方の増殖が抑制されたが、関連のない3LL腫瘍に対しては無効であった。更に、p53発現DCの腫瘍内投与は、その皮下投与より強い抗腫瘍効果を誘導した。

結論:マウス正常型p53発現DCの腫瘍内投与により、変異p53発現腫瘍に対する有意な全身的免疫応答と強い抗腫瘍効果が誘導された。p53発現DCを腫瘍内投与するこの戦略が、ヒトの癌治療に使える可能性がある。

#### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、p53 遺伝子をアデノウイルスベクターを用いて (Ad-mp53) 樹状細胞に導入し、抗腫瘍効果を誘導しようとしたものである。その結果、Ad-mp53 感染により、骨髄由来 DC 内に正常型 p 53 が蓄積した。この p 53 発現 DC を腫瘍内投与することで、Meth A, MCA-207 腫瘍の著明な増殖抑制が認められた。 p 53 発現 DC の MCA-207 腫瘍内投与では、その腫瘍のみならず遠隔部の MCA-207 も両方とも増殖抑制することができた。さらに、 p 53 発現 DC の腫瘍内投与は皮下投与より強い抗腫瘍効果が誘導された。以上の結果は p 53 発現腫瘍内投与が、これを発現する各種悪性腫瘍への治療選択の可能性を示すものである。

実験の目的、手法、結果とその解釈とも適切になされており、 p 53DC を用いる治療の可能性を示す、重要な知見を得たものと評価される。

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。