

氏名	大 谷 彰 一 郎
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 号
学位授与の日付	平成16年3月25日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Quantitative analysis of <i>p53</i> -targeted gene expression and visualization of <i>p53</i> transcriptional activity following intratumoral administration of adenoviral <i>p53 in vivo</i> (マウスモデルにおけるAd5CMV-p53腫瘍内投与後のp53標的遺伝子発現の定量的解析とp53転写活性の可視化の試み)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 山田 雅夫 教授 加藤 宣之

学位論文内容の要旨

【目的】p53 遺伝子発現アデノウイルスベクター(Ad-p53)を用いた遺伝子治療の作用機構の解析のため、マウスモデルにおいて Ad-p53 投与後の p53 標的遺伝子発現を経時的かつ定量的に観察した。【方法】1)ヌードマウス背部皮下にヒト肺癌細胞を移植し、Ad-p53 を腫瘍内投与した後、経時的に腫瘍を摘出した。TUNEL 法にてアポトーシスを確認し、p53 標的遺伝子(p21、MDM2、Noxa、p53AIP1)発現を realtime-PCR を用いて定量的に解析した。2) p21 プロモーターにより駆動する GFP 発現プラスミドを導入した肺癌細胞を樹立し、マウス皮下腫瘍に Ad-p53 投与後、蛍光カメラにて p53 転写活性の変化を観察した。【結果】1) p53AIP1 以外の標的遺伝子発現は投与後 1 日目に最大となり、2-3 日目にアポトーシスが誘導されていた。2) GFP 発現は 3 日目に最大となり 7 日目には著明に減弱していた。【結論】in vivo においても Ad-p53 により急速に p53 標的遺伝子の発現が誘導され、アポトーシスが確認された。

論文審査結果の要旨

本研究はp53 遺伝子発現アデノウイルスベクター (Ad-p53) を用いた遺伝子治療の作用機構を解析するため、マウスモデルにおいてAd-p53 投与後のp53 標的遺伝子発現をin vivo で解析できる系を構築したものである。

本研究者らはこの研究においてヌードマウス背部皮下にヒト肺癌細胞を移植し、Ad-p53 を投与した後、経時的に腫瘍を摘出した。それらについてアポトーシスの確認、p53 標的遺伝子4種の定量的発現解析を行った後、in vivo でp53 標的遺伝子発現高進をモニターできるGFPタンパク発現と検出系の確立を試みた。その結果、多くのp53 標的遺伝子の発現はAd-p53投与後1日目に最大となり、2-3日目にアポトーシスが誘導された。生体内癌におけるGFP発現は3日目に最大となり7日目には著明に減弱していた。このように、Ad-p53 投与によるp53標的遺伝子の発現とアポトーシスを生体内でモニターできる系が確立され、実際にマウス皮下腫瘍で証明された。

以上のように、本研究はマウスモデルにおいてAd-p53 投与後のp53 標的遺伝子発現をin vivo で解析できる系を構築し、実際に標的遺伝子発現上昇とアポトーシス誘導を確認したもので、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。