

氏名	田 中 志 幸
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31日
学位授与の要件	医学研究科内科系内科学(二)専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Inhibition of RL male 1 tumor growth in BALB/c mice by introduction of the <i>RLakt</i> gene coding for antigen recognized by cytotoxic T-lymphocytes and the <i>GM-CSF</i> gene by in vivo electroporation (生体内エレクトロポレーション法を用いた細胞傷害性T細胞認識抗原遺伝子 <i>RLakt</i> およびGM-CSF遺伝子の導入によるBALB/cマウスのRL male 1 腫瘍の増殖抑制)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 許 南浩 教授 二宮 善文

#### 学位論文内容の要旨

我々はマウス腫瘍抗原 *RLakt* の発現ベクターを用いて DNA ワクチンによる抗腫瘍免疫応答の誘導を検討した。その結果、生体内エレクトロポレーション法を用いることによって、*RLakt* の抗原ペプチド pRL1a 特異的 CD8 T 細胞の誘導が増強されることが、ELISPOT 法と細胞傷害性試験によって示された。一方、生体内エレクトロポレーション法を用いなかった場合は、細胞傷害性 T 細胞の反応は低い。また、*GM-CSF* 発現ベクターと *RLakt* 発現ベクターを共投与すると、*RLakt* 発現ベクター単独の場合と比べて pRL1a ペプチドに対する細胞傷害性 T 細胞の誘導はさらに増強された。生体内エレクトロポレーション法を用いて *GM-CSF* 発現ベクターと *RLakt* 発現ベクターを共投与した後に BALB/c マウスに RL male 1 細胞を接種した場合にのみ、腫瘍増殖の抑制が認められた。しかし、あらかじめ生着させた腫瘍に対しては効果がなかった。また、生体内エレクトロポレーション法を用いなかった場合は、全く腫瘍増殖抑制効果はなかった。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は癌免疫療法におけるDNA ワクチンの有用性を検討するために、免疫学的特性が確立されたマウス腫瘍抗原遺伝子*RLakt*を用い、生体内エレクトロポレーションによりマウス生体内で発現させた同抗原の抗腫瘍免疫応答を解析したものである。

本研究者らはこの研究において生体内エレクトロポレーションを用いることによりin vivoで同腫瘍抗原特異的なCD8 T細胞の誘導が増強されることを確認した。さらに、*RLakt* 発現ベクターとGM-CSF発現ベクターを共投与すると細胞障害性T細胞の誘導はさらに増強され、後から接種したRLmale-1腫瘍の増殖抑制も確認された。以上のように、マウス腫瘍抗原遺伝子*RLakt*をマウス横紋筋でGM-CSFと共に発現させると実際に腫瘍抑制作用を実現できることが実証された。

本研究は生体内エレクトロポレーションによりマウス生体内で発現させた腫瘍抗原の抗腫瘍免疫応答をin vivoで実証したもので、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。