

氏名	Fernando Guillermo Abarzua Cabezas
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 3080 号
学位授与の日付	平成18年3月24日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Adenovirus-Mediated Overexpression of REIC/Dkk-3 Selectively Induces Apoptosis in Human Prostate Cancer Cells through Activation of c-Jun-NH ₂ -Kinase (REIC/Dkk-3のアデノウイルスを介した過剰発現はJNKの活性を通して選択的にヒト前立腺癌細胞をアポトーシス誘導する)
論文審査委員	教授 田中 紀章 教授 平松 祐司 助教授 藤原 俊義

学位論文内容の要旨

Alteration in genes which takes place during malignant conversion and progression could be potential targets for gene therapy. We previously identified REIC/Dkk-3 as a gene whose expression is reduced in many human cancers. We demonstrated here that expression of REIC/Dkk-3 was consistently reduced in human prostate cancer tissues in a stage-dependent manner. Forced expression of REIC/Dkk-3 induced apoptosis in human prostate cancer cell lines lacking endogenous REIC/Dkk-3 expression but not in REIC/Dkk-3-proficient normal prostate epithelial and stromal cells. The apoptosis involved JNK activation, mitochondrial translocation of Bax, and reduction of Bcl-2. A single injection of an adenovirus vector carrying REIC/Dkk-3 showed a dramatic anti-tumor effect on a xenotransplanted human prostate cancer. Thus, REIC/Dkk-3 could be a novel target for gene-based therapy of prostate cancer.

論文審査結果の要旨

Dkk は、Wntリセプターを介してシグナル系をブロックする遺伝子だが、本研究はこの遺伝子ファミリーに属する REIC/Dkk-3 の前立腺癌細胞に於ける機能を検討したものである。

まず REIC に対する抗体を用いた免疫組織化学染色により REIC がヒト前立腺癌に於いて臨床病期依存性に減少することを示した。次にアデノウイルスベクターを用いて同遺伝子の発現の無い各種ヒト前立腺癌細胞株に REIC 遺伝子を導入し、JNK の活性化を介してアポトーシスが誘導されることを明らかにした。またヌードマウス移植ヒト前立腺癌細胞に対して本遺伝子を導入し、治療効果を確認した。

本研究は前立腺癌の新しい治療手段を示唆するものであり、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。