

氏名	内田大輔
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 5037 号
学位授与の日付	平成 26 年 9 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬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	Potential of adenovirus-mediated REIC/Dkk-3 gene therapy for use in the treatment of pancreatic cancer (膵癌に対する REIC/Dkk-3 遺伝子治療の可能性)
--------	---

論文審査委員	教授 藤原俊義 教授 竹居孝二 准教授 阪口政清
--------	--------------------------

学位論文内容の要旨

REIC/Dkk-3 遺伝子 (以下 REIC) は、2000 年に同定された癌抑制遺伝子であり、様々な固形癌において、その発現が低下している。今回我々は膵癌における REIC 遺伝子治療の有効性について検証した。

膵癌臨床検体、膵癌細胞株を用い、REIC 発現を免疫組織染色、イムノブロット法により確認した。膵癌臨床検体、膵癌細胞株共に REIC 発現は低下していた。膵癌細胞株 (ASPC1, MIAPaCa2) に対して、アデノウィルスベクター (Ad-REIC) を用いて REIC を強制発現させ、細胞数を MTT assay で、細胞死を Hoechst 染色により評価したところ、細胞数は減少し、アポトーシスが亢進していた。ヌードマウス皮下に膵癌細胞株を接種し、翌週 Ad-REIC を局所投与し、腫瘍のサイズを経時的に評価した。Ad-REIC 投与群ではコントロール群と比較して腫瘍縮小を認めた。

以上より REIC 遺伝子導入は、膵癌の有効な治療手段となる可能性がある。

論文審査結果の要旨

本研究は、種々の固形癌で発現低下がみられる REIC/Dkk-3 遺伝子を搭載したウィルスベクターを用いた膵癌に対する前臨床研究の報告である。膵癌検体ならびに膵癌細胞株で REIC 発現は低下しており、REIC 遺伝子発現アデノウィルスベクターの感染で細胞死が観察された。また、ヌードマウスとヒト膵癌細胞を用いた *in vivo* の治療実験では、局所投与と抗癌剤 gemcitabine の併用で有意な増殖抑制が観察された。

REIC/Dkk-3 遺伝子導入の膵癌治療への応用の可能性を示した点で、本研究は価値ある業績であると認める。

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。