

氏 名 有 吉 勇 一
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 5392 号
学 位 授 与 の 日 付 平成 28 年 6 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 The induction of antigen-specific CTL by *in situ* Ad-REIC gene therapy
(Ad-REIC 遺伝子治療による抗原特異的細胞障害性 T 細胞の誘導)

論 文 審 査 委 員 教授 藤原俊義 教授 堀田勝幸 准教授 阪口政清

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

The Reduced Expression in Immortalized Cells 遺伝子を強制発現させるアデノウイルスベクター (Ad-REIC) を癌細胞に感染させると癌細胞特異的にアポトーシスを誘導し、抗腫瘍効果を発揮する。我々の前臨床試験、臨床試験の結果では Ad-REIC 遺伝子治療局所投与による直接腫瘍抑制効果と、間接腫瘍抑制効果を認めている。本研究では Ad-REIC 遺伝子治療による癌抗原特異的細胞障害性 T 細胞 (CTL) の誘導効果を検証した。卵白アルブミン (OVA) を発現した E.G7 細胞を用いて、マウス腫瘍モデルを作成し、Ad-REIC 遺伝子治療による OVA 特異的 CTL の誘導効果を検証した。Ad-REIC 遺伝子治療により腫瘍局所と脾臓での OVA 特異的 CTL の誘導が認められた。所属リンパ節では CD86 陽性樹状細胞が増加していた。両側腫瘍モデルで片側のみ Ad-REIC 投与を行った実験では未治療側の腫瘍増殖抑制と腫瘍内での OVA 特異的 CTL の増殖を認めた。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、REIC 遺伝子を搭載したアデノウイルスベクター (Ad-REIC) で標的癌細胞死を誘導することで、癌抗原特異的細胞障害性 T 細胞 (CTL) を誘導できるかを検証した前臨床研究である。

卵白アルブミン (OVA) を発現したマウス胸腺腫細胞 E.G7 に、*in vitro* で Ad-REIC を高用量で感染させることでアポトーシスを誘導することができ、*in vivo* で腫瘍内投与を行ったところ、腫瘍局所と脾臓で OVA テトラマー陽性の CD8 陽性細胞が観察された。また、所属リンパ節では、CD86 陽性樹状細胞が増加していた。さらに、両側腫瘍モデルでは、片側治療のみで未治療側の腫瘍増殖抑制も確認された。

本研究は、Ad-REIC により抗原特異的 CTL 誘導の可能性を示した点で重要であり、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。