

氏名	石田道拡
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 5404 号
学位授与の日付	平成 28 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	Trastuzumab-Based Photoimmunotherapy Integrated with Viral HER2 Transduction Inhibits Peritoneally Disseminated HER2-Negative Cancer (HER2陰性腹膜播種細胞に対するウイルスによるHER2抗原遺伝子導入とTrastuzumabを用いた分子標的免疫療法)
--------	--

論文審査委員	教授 西堀 正洋 教授 渡部 昌実 准教授 阪口 政清
--------	-----------------------------

### 学位論文内容の要旨

癌を特異的に攻撃する分子標的治療は標的抗原を有する癌に対して有効性とされているが、胃癌においては有効な標的抗原が少なく、またその標的抗原の発現が不均一であることが治療の大きな障壁となっている。HER2 細胞外ドメインのみを発現する遺伝子改変アデノウイルスベクター（以下 Ad/HER2-ECD）は細胞の悪性度を上昇させることなく、HER2 陰性癌細胞の陽性化が可能である。また HER2 標的抗癌剤である Trastuzumab に光感受性物質 IR700 を結合させた Trastuzumab-IR700（以下、Tra-IR700）は HER2 陽性癌細胞に結合し近赤外光を照射されることで、高い殺傷能力を示す。

本研究では、この二つの技術の併用により、胃癌において最も多い転移様式の一つで、予後不良とされる腹膜播種に対する治療への応用を試みた。まず、Ad/HER2-ECD により HER2 陽性化させた陰性胃癌細胞株に Tra-IR700 を投与し、近赤外光を照射することで、特異的に細胞死を誘導することを確認した。また HER2 陽性細胞と陰性細胞が混在する heterogeneity な環境においても HER2 陰性癌細胞を陽性化し、細胞死を誘導した。さらに、HER2 陰性胃癌腹膜播種マウスモデルにおいて、Ad/HER2-ECD と Tra-IR700 の腹腔内投与と体腔外からの近赤外光照射による腹膜播種の増殖抑制効果と生存延長効果を確認した。

遺伝子導入技術の応用と分子標的免疫療法の併用は、標的抗原のない癌細胞や不均一な癌細胞に対しても適応できる可能性が示された。さまざまな癌細胞にも幅広く応用可能と考えられ、新たな癌治療戦略の一つになることが期待される。

### 論文審査結果の要旨

胃癌では、有効な標的抗原が少なく、またその標的抗原の発現が不均一であることが治療の大きな障壁となっている。本研究では、胃癌において最も多い転移様式の一つで、予後不良とされる腹膜播種に対する治療法が検討された。用いられた方法は、HER2 細胞外ドメインのみを発現する遺伝子改変アデノウイルスベクター(Ad/HER2-ECD)で HER2 陰性細胞を陽性化し、ついで HER2 標的抗がん剤である Trastuzumab に光感受性物質 IR700 を結合させた標的薬(Tra-IR700)を細胞表面に結合させ、近赤外光を照射することで特異的に細胞死を誘導する方法である。その結果、Ad/HER2-ECD はヘテロな環境でも HER2 陰性細胞を陽性化できること、さらに HER2 陰性胃癌腹膜播種マウスモデルにおいて、Ad/HER2-ECD と Tra-IR700 の腹腔内投与と体腔外からの近赤外光照射による腹膜播種の増殖抑制効果とマウスの生存延長効果が確認された。本法で用いられた遺伝子導入技術と分子標的免疫療法の併用は、標的抗原のない癌細胞や不均一な癌細胞に対しても適応できる可能性が示された。

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。