




論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	福田（園田） 絵観子
論文担当者	主査 黒田 悦史 
	副査 北岡 充保 
	副査 舟木 仁一郎 
学位論文名	Targeted suicide gene therapy with retroviral replicating vectors for experimental canine cancers (イヌ悪性腫瘍に対する増殖型レトロウイルスベクターを用いた細胞死誘導型がんウイルス療法)
論文審査の結果の要旨	
<p>ヒトのみならず、イヌのがんは近年発生率が増加している一方で、根治に至る症例は未だ少なく、新たな治療法の開発が急務とされている。学位申請者はこれまで腫瘍細胞特異的に感染および増殖する増殖型レトロウイルスベクター(RRV)を用いた細胞死誘導型がんウイルス療法の研究開発に携わっており、自殺遺伝子を搭載させたウイルスをがん細胞に感染し、薬物前駆体を投与することによりがん細胞死を誘導する研究を進めている。本研究ではイヌがんに対する RRV の治療効果を検討した。</p> <p>イヌがん細胞 10 種およびイヌ正常細胞 2 種を用い、in vitro にて GFP を発現するマウス由来とテナガザル由来の RRV の感染伝播効率を評価した。両 RRV ともすべてのイヌがん細胞においては RRV の効率的な感染伝播を認めたが、イヌ正常細胞では感染伝播を認めなかった。次に線維肉腫、肝がん、肺がんのイヌがん細胞株 3 種をヌードマウスの皮下に移植した in vivo モデルを作製し、ルシフェラーゼ発現 RRV を腫瘍内投与した後の感染伝播効率を IVIS により評価したところ、両 RRV とも発光シグナルの増強と腫瘍全体への拡散（感染伝搬）を認めた。</p> <p>次に自殺遺伝子発現 RRV 用いた検討を行った。シトシンデアミナーゼ (CD) を搭載させた両 RRV を in vitro にてがん細胞に感染させ、薬物前駆体である 5-FC 添加後の細胞死誘導効果を検討した。CD の酵素活性により 5-FC から 5-FU が生成され抗腫瘍効果を発揮するが、がん細胞ではいずれにおいても、RRV の感染伝播効率と添加した 5-FC に依存した細胞死誘導効果を認めた。</p> <p>最後に、線維肉腫細胞および肝がん細胞を用いた皮下移植モデルに自殺遺伝子発現 RRV を腫瘍内投与し、5-FC 投与後の抗腫瘍効果を評価したところ、RRV 投与群ではいずれも有意な腫瘍増大抑制効果が認められた。</p> <p>本研究の結果から、RRV を用いた細胞死誘導型がんウイルス療法はヒトのみならずイヌのがん治療においても有用であり、臨床的意義が高い研究であると言える。がんのウイルス療法という点で将来性が高い研究でもあることから学位論文に値すると判断した。</p>	