

## 論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	腫瘍制御科学領域婦人科腫瘍学教育研究分野 氏名 小林麻美
指導教授氏名	水沼英樹
論文審査担当者	主 査 伊藤悦朗 副 査 玉田成紀 副 査 大山 力
(論文題目) Gene therapy for ovarian cancer using carbonyl reductase 1 DNA with a polyamidoamine dendrimer in mouse models (カルボニル還元酵素 1 DNA とポリアミドアミン dendrimer 複合体を用いた卵巣癌マウスモデルの遺伝子治療)	
(論文審査の要旨) 当該研究室では、クロフィブリンの卵巣癌に対する抗腫瘍効果が、carbonyl reductase 1 (CBR1) の発現誘導による血管新生抑制とアポトーシス促進の結果であることを見出した。さらに、マウス卵巣癌細胞内で CBR1 を強発現させると腫瘍は自然退縮し、siRNA で腫瘍内の CBR1 をノックダウンすると腫瘍増殖と転移が促進される。そこで、本研究では、polyamidoamine (PAMAM) dendrimer を用いた CBR1 DNA の卵巣癌への効果的導入法と、CBR1 と PAMAM dendrimer 複合体を用いた卵巣癌治療への応用を検討している。  得られた結果は以下の通りである。 1) ヒト卵巣漿液性腺癌細胞株の HRA と DISS に PAMAM dendrimer を用いて、GFP タグ付きの CBR1 DNA を導入した。両細胞株とも、48 時間まで CBR1 DNA の取り込みが増加し、種々の N/P 比の中で、20:1 が最も良好であった。また、CBR1 の発現は N/P 比が 20:1、導入後 48 時間が最も良好であった。 2) 両細胞株ともに N/P 比が 20:1 および 25:1 の際に細胞増殖が有意に抑制された。 3) マウス癌性腹膜炎モデルにおいて、コントロール群では day 25 までに全例死亡したが、day 25 の時点で CBR1 DNA 導入群 (CBR1 DNA と dendrimer 複合体を隔日投与した群) は全例生存していた。Day 24 以降は CBR1 DNA 導入を中止して経過観察したところ、day 50 日までに全例死亡した。コントロール群に比較して CBR1 DNA 導入群の生存日数は有意に延長した (p < 0.01)。また、コントロール群では高度の播種性病巣と血性腹水の貯留を呈していたのに対し、CBR1 DNA 導入群では播種性病巣も腹水貯留も軽微であった。  これらの結果は、CBR1 DNA と dendrimer 複合体を用いた遺伝子治療は、進行卵巣癌の新たな治療戦略となり得ることを示唆するものであり、新知見を含み、かつ、臨床的意義が高く学位授与に値する。	
公表雑誌等名	Cancer Gene Therapy に受理