

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 海老名 杏奈
指導教授氏名	横山 良仁
論文審査担当者	主 査 水上 浩哉 副 査 照井 君典 副 査 藤井 穂高
<p>(論文題目) Carbonyl reductase 1-overexpressing exosomes inhibit proliferation of ovarian cancer cells (カルボニル還元酵素 1 過剰発現エクソソームは卵巣癌細胞の増殖を抑制する)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>Carbonyl reductase 1 (CBR1) は、NADPH 依存性のカルボニル還元酵素の一つである。CBR1 が高発現している卵巣癌細胞では発現していない細胞に比し増殖能が低いことから、その治療標的として注目されている。本研究では、CBR1 のドラッグデリバリーシステムとしてエクソソームに着目した。方法は不死化ヒト子宮内膜間質細胞に CBR1 遺伝子または siRNA を導入し、培養液より CBR1 を含むエクソソームを精製した。精製された CBR1 を含むエクソソームを TOV-21G (ヒト卵巣明細胞癌から樹立)、SK-OV-3 (ヒト卵巣漿液性癌から樹立) に効率的に送達するための条件決定、エクソソームで運ばれた CBR1 の発現による細胞増殖の違いを評価した。結果を以下に記す。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CBR1 DNA 導入から 48 時間後まで CBR1 DNA の取り込みが増加し、種々の Lipofectamin / DNA 比の中で Lipofectamin 24μl / DNA 36μg で最も良好だった。 2. CBR1 DNA 導入内膜間質細胞、CBR1 siRNA 導入内膜間質細胞、コントロール内膜間質細胞からの培養上清精製検体で CD63 の発現を認めたため、エクソソームが精製されたことを確認できた。 3. CBR1 DNA 導入細胞から精製したエクソソームでは CBR1 siRNA を導入した細胞から精製したエクソソームに比し CBR1 の発現が高いことを確認した。 4. CBR1 DNA 導入細胞から精製したエクソソームを添加した 2 種類の卵巣癌細胞株の増殖は、siRNA により CBR1 発現を減少させたエクソソームを添加した細胞株に比べて有意に抑制された。 <p>今回の <i>in vitro</i> 実験において、CBR1 を過剰発現させた細胞からのエクソソーム投与により卵巣癌細胞の増殖を抑制することに成功した。この結果は、エクソソームがドラッグデリバリーシステムとして遺伝子導入の有用なツールであることを示唆している。CBR1 DNA とエクソソームを組み合わせた遺伝子治療が進行・再発卵巣癌の治療戦略として有望である可能性から学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	弘前医学に掲載予定