

氏 名	ヨウ 楊	イ 為	カ 戈
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	医 博 第 2554 号		
学位授与の日付	平 成 15 年 3 月 24 日		
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当		
研究科・専攻	医 学 研 究 科 分 子 医 学 系 腫 瘍 外 科 学 分 野 専 攻		
学位論文題目	sFlt-1 gene transfected fibroblasts: A wound-specific gene therapy inhibits local cancer recurrence (sFlt-1遺伝子導入した線維芽細胞：創傷特異的な遺伝子治療は癌局所再発を抑制する)に関する研究)		
論文調査委員	(主 査) 教 授 山 岡 義 生	教 授 鍋 島 陽 一	教 授 今 村 正 之

論 文 内 容 の 要 旨

(目的) 遺伝子治療において標的組織への特異的な遺伝子導入は重要な課題のひとつである。消化器癌の局所再発が剝離創傷部にも多いという事実に基づいて、創傷部に集積する線維芽細胞を用いた新しい抗血管新生遺伝子治療法による腹腔内再発制御を試みた。

(方法と結果) F344 ラットの初代培養線維芽細胞に *in vitro* にて蛍光遺伝子 GFP (green fluorescent protein) 発現 adenovirus を感染し得られた GFP 高発現線維芽細胞 (FibroGFP) を同系ラット腹腔内創傷モデルに投与し、蛍光実体顕微鏡でその発現部位を検索したところ、蛍光陽性線維芽細胞が創傷部に多数集積した。VEGF (vascular endothelial growth factor) 受容体の一つ sFlt-1 (soluble Flt-1) の細胞外 domain cDNA をコードする adenovirus (AdFex) を作製し、*in vitro* で F344 ラットの正常線維芽細胞に感染させ、可溶性 Flt-1 高発現線維芽細胞 (FibroFex) を得た。ラット大腸癌腹腔内局所再発モデルに対し、この線維芽細胞を腹腔内投与したところ、コントロール (phosphate buffer saline: PBS 単独投与群および FibroGFP 投与群) に比べ、局所再発部での血管新生が抑えられた (血管数 $\times 200$ /視野: PBS: 73.6 ± 13.8 ; FibroGFP: 77.6 ± 15.6 ; FibroFex: 49.7 ± 14.7 , $P < 0.01$, $n = 5$) と共に、腫瘍の局所再発が著明に抑えられ (腫瘍体積 cm^3 : PBS: 7.39 ± 1.33 ; FibroGFP: 7.46 ± 2.29 ; FibroFex: 1.41 ± 0.68 , $P < 0.01$, $n = 5$)、さらに有意な延命効果 ($P < 0.05$, $n = 5$) も認められた。

(結論) 腹腔内投与された初代培養線維芽細胞が創傷部へ移動する性質を利用した FibroFex 細胞療法により、有意な抗腫瘍効果と延命効果を得ることができた。

(考察) *in vitro* で抗血管新生遺伝子を導入した初代培養線維芽細胞を用いた創傷部特異的遺伝子発現細胞療法は癌局所再発に対して有効であり、免疫原性が少なく、繰り返し投与ができるなどの利点も有する。本法は消化器癌の局所再発に対する術後補助療法になりうる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

(目的) 申請者は消化器癌の局所再発が剝離創傷部に多いという事実に基づいて、創傷部に集積する線維芽細胞を用いた新しい抗血管新生遺伝子治療法による腹腔内再発制御を試みた。

(方法と結果) F344 ラットの初代培養線維芽細胞に蛍光遺伝子 GFP 発現 adenovirus を感染して得られた GFP 高発現線維芽細胞 (FibroGFP) を同系ラット腹腔内創傷モデルに投与し、その発現部位を検索したところ、蛍光陽性線維芽細胞が創傷部に多数集積した。VEGF 受容体の一つである sFlt-1 の細胞外 domain cDNA をコードする adenovirus を作製し、F344 ラットの線維芽細胞に感染させて、sFlt-1 高発現線維芽細胞を得た。ラット大腸癌腹腔内局所再発モデルに対して、この線維芽細胞を腹腔内投与したところ、コントロール (PBS および FibroGFP 投与群) に比べ、局所再発部での血管新生、腫瘍増殖が有意に抑えられた。また、有意な延命効果も認められた。

（結論）in vitro で抗血管新生遺伝子を導入した初代培養線維芽細胞を用いた創傷部特異的遺伝子発現細胞療法は癌局所再発に対して有効であり，免疫原性が少なく，繰り返し投与ができるなどの利点も有する。本法は消化器癌の局所再発に対する術後補助療法になりうる可能性が示唆された。

以上の研究は消化器癌の局所再発に対する特異的な遺伝子治療の開発に寄与するところが多い。

したがって，本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお，本学位授与申請者は，平成14年11月18日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け，合格と認められたものである。