Gene therapy for prostate cancer using the
cytosine deaminase/uracil
phosphoribosyltransferase suicide system

著者	Miyagi Toru
著者別名	宮城, 徹
journal or publication title	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査 結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
volume	平成15年7月
page range	36-36
year	2003-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/15783

学位授与番号	甲第1575号
学位授与年月日	平成15年3月25日
氏名	宮 城 徹
学位論文題目	Gene therapy for prostate cancer using the cytosine deaminase/uracil phosphoribosyltransferase suicide system (前立腺癌細胞株に対する CD+UPRT/5-FU 自殺遺伝子治療の基礎的研究)
論文審査委員	主 査 教 授 三 輪 晃 一 副 査 教 授 佐々木 琢 磨 教 授 井 上 正 樹

内容の要旨及び審査の結果の要旨

前立腺癌に対してはホルモン治療がよく奏功し、治療の第一選択となっているが、ホルモン非依存性となった前立腺癌には有効な治療法が確立していないのが現状である。Cytosine deaminase(CD)/5-fluorocytosine(5-FU)自殺遺伝子治療とは、遺伝子導入された CD が抗真菌剤である 5-FU を抗腫瘍活性を持つ 5-fluorouracil (5-FU)に変換させる遺伝子治療である。さらには、5-FU 治療に際して Uracil phosphoribosyltransferase(UPRT)遺伝子を導入する事で抗腫瘍効果が増強される事も報告されている。

本研究では、CD/5-FU 自殺遺伝子治療がホルモン非依存性前立腺癌に有効かどうか。さらには UPRT 遺伝子を導入する事で CD/5-FU 自殺遺伝子治療の効果が増強されるか否かを検討した。遺伝子導入にはアデノウイルスベクターを使用し、細胞株はホルモン非依存性前立腺癌細胞株 DU145 を用いた。

In vitro において UPRT/5-FU 療法、CD/5-FU 療法、CD+UPRT/5-FU 療法による治療実験、及び Bystander 効果の検討を行った。In vivo の検討は、ヌードマウス背部皮下移植モデルを使用し、CD/5-FU 及び CD+UPRT/5-FU 治療実験を行った。

In vitro の実験では 5-FU に対する IC50 値はコントロール群では $17\mu\text{M}$ であったのに対し、UPRT 遺伝子導入群では $0.3\mu\text{M}$ へと著明に低下した。CD/5-FU 療法においては 5-FU に対する IC50 値が $880\mu\text{M}$ であったのに対し、CD+UPRT/5-FU 療法群では $220\mu\text{M}$ へと低下した。CD/5-FU 療法と CD+UPRT/5-FU 療法はいずれも bystander 効果が認められた。In vivo 治療実験ではコントロール群と比較して CD/5-FU 治療群では有意な抗腫瘍効果を認め、CD+UPRT/5-FU 治療群では CD/5-FU 群よりもさらに強い抗腫瘍効果を認めた。

これらの実験結果からホルモン非依存性前立腺癌細胞に対して CD/5-FU 自殺遺伝子治療が有効であり、さらに CD/5-FU 自殺遺伝子治療の効果増強手段として UPRT 遺伝子の導入が有効である事が確認された。

本論文はホルモン非依存性前立腺癌に対する遺伝子治療の臨床応用に示唆を与える労作と評価された。