

# 学位論文審査の結果の要旨

平成 28 年 2 月 12 日

審査委員	主査	今井田 克己		
	副主査	上野 正樹		
	副主査	阿部 則光		
願出者	専攻	機能構築医学	部門	臓器制御・移植学
	学籍番号	12D705	氏名	徳永義昌
論文題目	Potent effect of adenoviral vector expressing short hairpin RNA targeting ribonucleotide reductase large subunit M1 on cell viability and chemotherapeutic sensitivity to gemcitabine in non-small cell lung cancer cells.			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="checkbox"/> 合格         ・ <input type="checkbox"/> 不合格         （該当するものを○で囲むこと。）			
<p>〔 要 旨 〕</p> <p>&lt;背景&gt;          リボヌクレオチドレダクターゼ（RRM1）は、リボヌクレオチド還元酵素の調整サブユニットであり、DNA合成に関与する酵素である。またRRM1はゲムシタビンに対する標的細胞とされており、RRM1の過剰発現はゲムシタビンに対し抵抗性を示し、様々な悪性腫瘍における予後不良因子であると報告されている。今回我々は、RRM1が過剰発現した腫瘍に対する遺伝子治療の可能性を検討した。</p> <p>&lt;方法&gt;          RRM1 mRNAを標的とする有効なsiRNA配列を確認し、short hairpin構造を含めたshRNA配列をアデノウイルスベクターに導入、RRM1抑制ベクターを作成した（Ad-shRRM1）。RRM1高発現非小細胞肺癌細胞株（MAC10、RERF-LC-MA）に対し、Ad-shRRM1を投与した。遺伝子発現はreal time PCRで、タンパク質発現はwestern blottingで、細胞増殖能はMTT assayを用いて評価した。また、RERF-LC-MAをヌードマウスの皮下組織に移植する事で、異種移植モデルを作成し、実験を行った。</p> <p>&lt;結果&gt;          Ad-shRRM1投与により、非小細胞肺癌細胞株におけるRRM1発現はmRNAおよびタンパク質ともに有意に抑制され、増殖率も有意に抑えられた（<math>p&lt;0.005</math>）。またアポトーシスを誘発し（<math>p&lt;0.001</math>）、異種移植モデルにおいても抗腫瘍効果が確認された（<math>p&lt;0.05</math>）。さらに、RRM1高発現細胞株において、RRM1の発現を抑制することで、ゲムシタビンの腫瘍に対する感度が向上した。細胞増殖の観点から、Ad-shRRM1とゲムシタビンの併用療法は、単独療法より効果的であった。</p> <p>&lt;結論&gt;          RRM1は遺伝子治療における有望な遺伝子であり、RRM1過剰発現非小細胞肺癌において、Ad-shRRM1は強力な抗腫瘍効果、増殖抑制、アポトーシス促進効果を発揮する可能性がある。またAd-shRRM1とゲムシタビンの併用療法は、非小細胞肺癌に対する新たな治療方法となりうる。</p>				

本研究に関する学位論文審査委員会は平成28年2月9日に行われた。

本研究はRRM1が遺伝子治療における有望な遺伝子であり、RRM1が過剰発現している非小細胞肺癌に対し、作成したアデノウイルスベクター（Ad-shRRM1）が強力な抗腫瘍効果を発揮する可能性が示唆された。また抗癌剤ゲムシタビンとの相乗効果も期待でき、肺癌治療の新たな治療方法となりうるという点で意義があり、学術的価値が高い。

委員会の合議により、本論文は博士（医学）の学位論文に十分値する者と判定した。

審査においては

1. RRM1高発現のメカニズムについて
2. RRM1高発現と転移・浸潤との関連性について
3. 異種移植モデルから摘出した肺癌細胞の解析について
4. 今後臨床応用する上で、ウイルスベクターの人体への影響について
5. RRM1とK-RAS、EGFRとの関連について
6. 小細胞肺癌での検討について
7. 悪性胸膜中皮腫でのRRM1発現について

等に関して、多数の質問が行われた。申請者は明確に回答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲 載 誌 名	European Journal of Cancer			第51 巻, 第16 号
(公表予定) 掲 載 年 月	2015年 8月	出版社(等) 名	ELSEVIER	

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。