

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Lentiviral vector-mediated gene transfer combined with cisplatin enhances tumor suppression in human bladder cancer cell lines

(膀胱がん細胞におけるがん遺伝子治療と化学療法の併用効果)

兵庫医科大学大学院医学研究科

先端医学 専攻 分子再生医学 系

細胞遺伝子治療 学 (指導教授 後藤 章暢)

氏 名 森 未紗 (旧姓：市川)

日本での膀胱がんの罹患数は年間約 20,000 人であり、比較的頻度は少なく死亡率も高くは無いが、再発を繰り返す傾向があり患者には大きな負担となる。一般的に外科的手術およびシスプラチン (CDDP) をベースとした化学療法が選択されるが、その副作用や QOL への影響が懸念される。近年、ウイルスベクターによるがん遺伝子治療が、安全性の高い方法として注目されており、再発率の高い膀胱がんに対する安全かつ QOL への影響の少ない治療法として、我々はレンチウイルスベクターによるがん抑制遺伝子導入に着目した。さらに、遺伝子導入によりアポトーシス誘導されやすい環境を整えることで、抗がん剤の効果も高まり最終的な投与量を減らせるのではないかと考え、本研究ではレンチウイルスベクターによるがん抑制遺伝子導入と CDDP を併用しその殺細胞効果を検証することで、遺伝子治療と化学療法を安全に相互補完できようになることを目指した。

今回、がん抑制遺伝子 (p53、p16、PTEN) を搭載した SIN 型レンチウイルスベクター (Lenti-p53、Lenti-p16、Lenti-PTEN) を作製し、2 種類の膀胱がん細胞 UMUC3 (p53 : 変異、p16 : 変異/WT、PTEN : 変異) 及び T24 (p53 : 変異、p16 : 変異/WT、PTEN : 変異) に 100MOI、250MOI となるよう感染させ、24 時間培養後 CDDP を添加 (0.0 μ g/ml、0.3 μ g/ml、0.6 μ g/ml)。72 時間後に細胞増殖抑制率を MTT アッセイにて測定した。その結果、遺伝子治療と CDDP を併用することにより Lenti-p53、Lenti-p16、Lenti-PTEN のいずれにおいても CDDP 単体よりも有意な増殖阻害効果が確認された。特に T24 細胞よりも UMUC3 細胞の方がその傾向が顕著に観察された。さらに、UMUC3 細胞における 0.3 μ g/ml CDDP+250MOI Lenti-PTEN は 0.6 μ g/ml CDDP 単体よりも増殖抑制率が高く、併用効果により CDDP の投与量を下げられる可能性が示唆された。つまり、レンチウイルスベクターによるがん抑制遺伝子導入 (がん遺伝子治療) と CDDP (化学療法) を併用することにより、抗がん剤投与量を抑えながら同等の効果を得られるため、再発率の高い膀胱がんにおいて、抗がん剤による副作用の軽減を図りながらより高い治療効果が期待できると示唆された。