

(26)

氏名(生年月日)	ヨシ 吉	ムラ 村	ナオ 直	コ 子
本 籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第2093号			
学位授与の日付	平成13年6月15日			
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	Expression of xenoantigen transformed human cancer cells to be susceptible to antibody-mediated cell killing (異種抗原を用いた癌に対する遺伝子治療に関する検討)			
論文審査委員	(主査) 教授 東間 紘			
	(副査) 教授 内山 竹彦, 田中 朱美			

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

異種動物の細胞表面には異種抗原として知られている α -Gal抗原が存在する。一方ヒト血清中には α -Gal抗原に対する自然抗体が存在し、その割合は全免疫グロブリンの約1%を占める。 α -Gal抗原は α 1-3 galactosyltransferase (α 1-3GT)により合成される。異種移植の際は、血液再灌流直後に α -Gal抗原と自然抗体が結合し、補体の活性化が起こり、細胞傷害と血管内凝固を主とした超急性拒絶反応をきたす。われわれは、 α 1-3GT遺伝子をヒト癌細胞に導入すれば、ヒト血清中に存在する自然抗原により補体を介した細胞傷害を引き起こすことができるのではないかと考え、以下の実験を行った。

〔対象および方法〕

ヒト膀胱癌由来のMIA PaCa-2 (MIA) およびヒト肝細胞癌由来のhuH7に対し、ネオマイシン耐性遺伝子およびウシ α 1-3GTcDNAを含むプラスミドベクターを、electroporation法により導入した。ネオマイシンを含む培養液下、96穴培養プレートを用いて2~3週間培養した後、 α -Gal抗原を認識するIB4 lectin FITCを用いたフローサイトメトリーにより α -Gal抗原発現の有無を確認した。またヒト血清中の自然抗体による細胞傷害の有無をcomplement dependent cytotoxicity test (CDC)により検討した。

〔結果〕

MIA, huH7ともに、 α 1-3GT導入細胞はIB4 lectin FITCにより有意なpositive log shiftを認め、細胞表面における α -Gal抗原の存在が示唆された。

次に α -Gal抗原陽性のMIA, huH7を用いてCDCを行ったところ、補体依存性の細胞傷害を認めた。

〔考察〕

近年、癌に対する治療法は著しく進歩しており、予後も大きく改善された。しかしこれまでの治療法に抵抗性の癌も多く、新しい治療法として遺伝子治療が注目されている。本研究では、in vitroでヒト癌細胞に α 1-3GT cDNA遺伝子を導入し、細胞表面に α -Gal抗原を発現せしめ、この α -gal抗原を発現したヒト癌細胞が、ヒト血清中の自然抗体により傷害されることを確認した。in vivoでヒト癌細胞に α 1-3GT遺伝子を導入し、その細胞表面に α -Gal抗原を十分量発現させ得れば、ヒト自然抗体との反応を惹起せしめ、癌に対する新しい遺伝子治療として応用できる可能性を有することが示唆された。

〔結論〕

異種抗原である α -Gal抗原を発現させることにより、ヒト癌細胞がヒト血清中の自然抗体による細胞傷害を受けることが示唆された。

論文審査の要旨

異種動物の細胞表面には異種抗原として知られている α -Gal 抗原が存在する。一方ヒト血清中には α -Gal 抗原に対する自然抗体が存在し、その割合は全免疫グロブリンの約 1% を占める。 α -Gal 抗原は α 1-3 galactosyl-transferase (α 1-3GT) により合成される。異種移植の際は、血液再灌流直後に α -Gal 抗原と自然抗体が結合、補体の活性化が起こり、細胞傷害と血管内凝固を主体とした超急性拒絶反応を来す。この超急性拒絶反応を用いて癌治療ができないかということで、本研究は、 α 1-3GT 遺伝子をヒト癌細胞に導入することにより異種抗原である α -Gal 抗原を発現させることができることを証明し、かつヒト癌細胞がヒト血清中に存在する自然抗体により補体を介した細胞傷害を受けることを明らかにしたものである。癌に対する新しい遺伝子治療として応用できる可能性を示した極めて価値の高い論文である。

主論文公表誌

Expression of xenoantigen transformed human cancer cells to be susceptible to antibody-mediated cell killing (異種抗原を用いた癌に対する遺伝子治療に関する検討)

Cancer Letters Vol 164 No 2 155-160 頁 (2001 年 3 月発行) 吉村直子, 澤田登起彦, 古澤美由紀, 瀧之上昌平

副論文公表誌

- 1) Anti-AB titer changes in patients with ABO incompatibility after living related kidney transplantations (ABO 不適合生体腎移植後の患者にお

ける抗 AB 抗体価の変化). Transplantation 70 (4): 681-685 (2000) 石田英樹, 小山一郎, 澤田登起彦, 内海 謙, 村上 徹, 三宮彰仁, 辻 和彦, 吉村直子, 唐仁原全, 中島一朗, 田辺一成, 山口豊, 瀧之上昌平, 高橋公太, 寺岡 慧, 伊藤克己, 東間 紘, 阿岸鉄三

- 2) 生体肝移植後における周術期予後因子の検討. 移植 35 (5): 255-260 (2000) 唐仁原全, 中島一朗, 内海 謙, 村上 徹, 川瀬友則, 辻 和彦, 吉村直子, 高崎 健, 林 直諒, 白髪宏司, 伊藤克己, 田中紘一, 瀧之上昌平