HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

Potent bystander effect and tumor tropism in suicide gene therapy using stem cells from human exfoliated deciduous teeth

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-12-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 堀川, 真 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004253

論文審査の結果の要旨

ヒト悪性グリオーマ、特にグリオブラストーマは外科的切除後及び化学療法・放射線治療を完遂しても全生存期間は 14.6-20.5 ヵ月と短く、極めて難治性の疾患である。申請者は、thymidine kinase（TK）- ganciclovir（GCV）を用いた自殺遺伝子療法を用いてマウスグリオーマモデルに対する有効性を検討した。キャリアとしての細胞はヒト脱落乳歯歯髄幹細胞（stem cells from human exfoliated deciduous teeth, SHED）を用いた。SHED は乳歯歯髄に存在する幹細胞であり、高い自己複製能と多分化能を有する一方、腫瘍化のリスクが低いという特徴がある。この細胞に TK を導入した SHEDTK を作成し本実験で用いた。

まず、matrigel invasion chamber を用いて、SHEDTK のグリオーマ細胞株（U87, U251）の培養培地および腫瘍成長因子へ遊走を評価した。次に、SHEDTK と U87, U251 を GCV 添加下に共培養し、bystander 効果やカスパーゼの活性化を検証した。次に、動物実験として①U87 脳腫瘍モデルマウスを用いて SHEDTK の腫瘍に対する遊走能を評価、②SHEDTK と腫瘍細胞を同時移植し、GCV 投与による生存評価や組織学的解析、③腫瘍移植 5 日目に SHEDTK を移植するモデルで同様の評価をした。なお、本実験は、組換え DNA 実験安全委員会: 承認番号 1 - 27 および動物実験委員会: 承認番号 2018050 の承認を得て行われた。

その結果、SHEDTK は in vitro で腫瘍培養培地に対して高い遊走能を示した。また、カスパーゼが活性化し bystander 効果を示すことも確認された。また、①SHEDTK は in vivo でも腫瘍近傍への遊走を確認した。②の実験では、コントロール群は全例腫瘍死した一方で、治療群では腫瘍が消失し 100 日間生存した。③の実験でも治療群の有意な生存期間および腫瘍抑制期間の延長が見られた。

審査委員会では SHEDTK+GCV による治療群が、脳腫瘍モデルにおいて高い抗腫瘍効果を示した点を高く評価した。SHED は乳児由来組織のため、細胞分裂能が高く、腫瘍化の可能性、免疫原性が低いというメリットがある。また、非侵襲的に採取可能で、倫理的側面もクリアしやすく、今後の発展性も期待される。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者　　主査　山岸　覚

副査　中島　芳樹　　副査　三澤　清