論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊙ 第　　号	氏　名	菊　池　弘　人

論文審査担当者　　主　査　外科学　北　川　雄　光
先端医科学　佐　谷　秀　行　　内科学　金　井　隆　典
病理学　坂　元　亨　宇
学力確認担当者：河上　　裕　　審査委員長：佐谷　秀行
試問日：平成２７年１１月１１日

（論文審査の要旨）

論文題名：Therapeutic potential of transgenic mesenchymal stem cells engineered to mediate anti-high mobility group box 1 activity: targeting of colon cancer
（遺伝子導入ヒト間葉系幹細胞を用いた抗HMGB1作用による新規大腸癌治療法の開発）

本研究では、ヒト間葉系幹細胞（Mesenchymal Stem Cell, MSC）の腫瘍への遊走能を用いた新たな大腸癌治療法の検討を行った。MSCに抗腫瘍因子を遺伝子導入し、新たなデリバリーシステムとしての有用性を検討した。腫瘍増殖に関連するとされるHigh mobility group box 1（HMGB1）のアンタゴニストであるAboxを遺伝子導入した結果、導入後のMSCはin vitroにおいて大腸癌細胞株の培養上清に対する血管内皮細胞の遊走能を減弱させ、更にin vivoにおいて免疫抑制マウス背部皮下に移植した腫瘍周囲に遊走・局在し、腫瘍内外の新生血管の密度低下と腫瘍増殖抑制効果を示した。

審査ではまずMSCの選択について、MSC自身が腫瘍構成成分となり得ること、またMSCのもつ抗炎症効果が腫瘍を増殖させる危険性を踏まえその理由が問われた。MSCの腫瘍への影響は報告によって異なり明確ではないが、本研究において2週間の観察期間内に腫瘍増大を認めなかった点、および遺伝子導入によるAbox分泌が奏功した結果、MSC自体の腫瘍に対する効果が抑制的か促進的かに関わらず抗腫瘍効果を強く示したと想定される旨が回答された。HMGB1がMSCの遊走因子である場合、AboxがMSC自身の遊走能に与える影響について問われた。MSCの遊走能にはHMGB1を含む様々な因子が関係する点、またHMGB1の受容体としてreceptor for advanced glycation end products（RAGE）とToll-like receptor 4（TLR4）が知られるが、MSC表面にTLR4は発現しRAGEは発現せず、従ってlipopolysaccharideの結合が必要とされるTLR4に対する阻害作用は少ないと考えられる点が回答された。腫瘍の病理組織像において、腫瘍周囲に局在するMSCが良性腫瘍に類似した被膜を形成し、抗腫瘍効果に寄与した可能性が問われた。本研究では抗腫瘍効果を血管新生の面から考察したが、指摘いただいた病理学的所見は興味深く、今後検討すべき課題であると回答された。続いてMSCの分化と遊走能の関連性について問われた。今回使用したMSCはヒト骨髄から分離し体外で培養・継代されたため、環境による性質の変化と遊走能の関連性については更なる検討が必要であると回答された。最後にAboxによる血管新生抑制効果に対するvascular endothelial growth factor（VEGF）発現低下の関与の有無が問われた。本研究ではVEGFの解析はなされておらず、今後の検討課題としたい旨が回答された。

以上、本研究には検討すべき課題が残されているが、副作用の低減を目指した自己細胞を用いてのターゲティング療法の可能性を示した点で、有意義な研究であると評価された。