

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 辻内高士

論 文 題 目

Preclinical evaluation of an O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase-siRNA/liposome complex administered by convection-enhanced delivery to rat and porcine brains

(MGMT-siRNA/リポソーム複合体を convection-enhanced delivery によって投与するラット及びブタを用いた前臨床評価)

論文審査担当者

主 査 委 員

名古屋大学教授

吉川 史隆



名古屋大学教授

委 員

門 松 健治



名古屋大学教授

委 員

長谷川 好規



名古屋大学教授

指 導 教 授

若林 俊彦



## 論文審査の結果の要旨

膠芽腫 (GBM) は近年 temozolomide (TMZ) の有効性が示されたものの、依然として最も予後の悪い固形腫瘍のひとつである。TMZ に対する主たる耐性機構として、O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) の存在が挙げられる。以前、我々の研究室では MGMT-siRNA/リポソーム複合体の投与が TMZ の効果を増強することをマウスで確認し報告した。本研究ではこの治療法の臨床応用を目的として、その安全性をラット及びブタで評価し、また convection-enhanced delivery (CED) による投与が、大きな動物に対して有効であるかを調べた。

始めにラットに対し、MGMT-siRNA/Liposome 複合体と TMZ を投与し血液学的検査、生化学検査、組織学的検査などを検討し、その安全性を確認した。次にラットに対して蛍光ラベルした Liposome を CED で投与したところ、灰白質で薬剤は拡散せず、白質ではある程度の拡散を認めた。最後にブタの脳に対し gadolinium 包埋 MGMT-siRNA/Liposome 複合体を CED で投与したところ、組織学的な異常を認めず安全性については問題がなかったが、十分な拡散は確認できなかった。





本研究の意義は要約すると以下の通りである。

1. 脳腫瘍に対する遺伝子治療は未だ臨床的に確立されたものではなく、MGMT に対する遺伝子治療も同様である。MGMT-siRNA/Liposome 複合体の安全性が評価されたことは臨床研究への重要な進展である。
2. 脳に対する薬剤投与法は静脈注射、局所への直接注入から、最近ではウエハーを用いたものもあるが、いずれも持続時間や効果が不十分である。convection-enhanced delivery は脳に対する局所投与で広範な拡散を得る方法であり、抗がん剤を直接投与する方法などが研究されているが、いずれも臨床研究の初期段階で数施設が行っているのみである。
3. 今回 Liposome が十分拡散しなかった要因として cationic liposomes であったことが考えられる。細胞の表面は負に帯電しているため、注入部の周囲で早期に LipoTrust が吸着され十分拡散しなかったと考えられる。

MGMT-siRNA は GBM に対する治療成績を改善する大きな可能性を秘めており、その安全性が確認された意義は大きい。CED における投与についても現状の課題を発見し、今後につながる成果である。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	辻内高士
試験担当者	主査	吉川史隆		
	指導教授	若林俊彦		
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 膠芽腫に対する遺伝子治療の現状と展望について</li> <li>2. 現在のconvection-enhanced deliveryの治療への応用状況について</li> <li>3. 今回のLiposomeがconvection-enhanced deliveryに適さない理由について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、脳神経外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				