

氏 名	黄 鵬
授 与 し た 学 位	博 士
専 攻 分 野 の 名 称	医 学
学 位 授 与 番 号	博甲第 3814 号
学 位 授 与 の 日 付	平成 21 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学 位 論 文 題 目	Direct and distant antitumor effects of a telomerase-selective oncolytic adenoviral agent, OBP-301, in a mouse prostate cancer model (腫瘍特異的制限増殖型アデノウイルス(テロメライシン: Telomelysin)の前立腺癌に対する転移抑制効果について)
論 文 審 査 委 員	教授 田中 紀章 教授 山田 雅夫 准教授 近藤英作

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

We previously constructed OBP-301 (Telomelysin, a telomerase-specific replication-competent adenovirus with human telomerase reverse transcriptase (hTERT) promoter), which showed a strong anticancer effect by inducing cell lysis of human non-small cell lung cancer and colorectal cancer cells. In order to investigate the utility of OBP-301 for prostate cancer treatment, we herein evaluate the cell killing and antitumor effects. First, *in vitro* hTERT-specific adenovirus transduction in human prostate cancer cells (LNCaP, PC3, DU145) was confirmed using OBP-401 (Telomelysin-green fluorescent protein (GFP)). There was no detectable GFP transduction in the human prostate normal cells (PrEC, PrSC). Consistently, the cell killing effect of OBP-301 was observed only in the cancer cells. Second, using an *in vivo* subcutaneous LNCaP tumor model in nude mice, we demonstrated that 3 intratumoral OBP-301 injections (10^7 PFU/tumor X 3 days) were sufficient to eradicate the detectable LNCaP prostate tumor. We also demonstrated that the ipsilateral treatment with OBP-301 significantly suppressed contralateral LNCaP tumor growth in both sides of the tumor model. Histological and immunohistochemical analyses revealed diffuse oncolytic degeneration and adenoviral E1A protein expression in both sides of the tumors. Therefore, *in situ* OBP-301 administration could be a promising therapeutic strategy against prostate cancer and its metastatic lesions.

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、腫瘍特異的制限増殖型アデノウイルス OBP - 301(テロメライシン)の有用性について、ヒト前立腺がん細胞を用い、実験的に検討したものである。

まず、この OBP-301 に GFP 遺伝子を導入した OBP - 401 を用いて、前立腺がん 3 種、正常細胞 2 種に対する殺細胞効果を検討したところ、がん細胞に対してのみ殺細胞効果が認められた。次に前立腺がん細胞 LNCaP をヌードマウス皮下に移植し、OBP - 301 の腫瘍内投与の効果を検討したところ、腫瘍を消滅させる効果を認め、このとき対側の腫瘍にも抑制効果とアデノウイルス E1A 蛋白の発現が認められた。この結果は OBP - 301 が前立腺がんとその転移病巣に対し治療効果を有すると期待されるもので、価値ある業績と認められる。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。