

氏名	酒井 亮
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 4250 号
学位授与の日付	平成 22 年 12 月 31 日
学位授与の要件	医歯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	Preclinical Evaluation of Differentially Targeting Dual Virotherapy for Human Solid Cancer (ヒト固形癌に対する、作用機序の異なる 2 剤併用ウイルス 療法の前臨床評価)
論文審査委員	教授 公文 裕巳 教授 加藤 宣之 准教授 大内田 守

### 学位論文内容の要旨

癌治療において、作用機序の異なる薬剤を併用するという集学的アプローチはよく使われが、その薬剤併用効果の分子機序を理解することは、効果的な併用療法を発見する手助けとなる。我々は以前にヒトテロメラーゼ逆転写酵素プロモーターでアデノウイルス E1 遺伝子発現を制御し、ヒト癌細胞で選択的に腫瘍融解を起こすテロメラーゼ特異的制限増殖型アデノウイルス (OBP-301) を作製した。この研究では、p53 癌抑制遺伝子を発現する非増殖型アデノウイルス (Ad-p53) と OBP-301 を用い、これらのアデノウイルスの癌治療に対するその併用療法での作用機序について調べた。まず *in vitro* で OBP-301 が産生する E1 蛋白を利用し Ad-p53 は増殖可能となり、Ad-p53 と OBP-301 との併用療法はそれぞれの単独療法に比べ抗腫瘍効果が増強する事がわかった。また Ad-p53 を OBP-301 と併用することにより p53 の発現が増え、アポトーシスによる細胞死が誘導される事もわかった。ヒト肺癌接種ヌードマウスを用いた動物実験では、併用療法により腫瘍の増大は著明に抑制された。これらの結果より、Ad-p53 と OBP-301 の併用療法は腫瘍溶解細胞死だけでなくアポトーシスによる細胞死も誘導することで *in vitro* と *in vivo* で抗腫瘍効果の増強することが示唆され、これは癌の集学的治療として有益なものである。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、p53 がん抑制遺伝子を発現する非増殖型アデノウイルス (Ad-p53) とテロメラーゼ特異的制限増殖型アデノウイルス (OBP-301) を用いて、がん治療における併用療法を検討したものである。Ad-p53 と OBP-301 の併用療法により p53 の発現が上昇し、アポトーシスによる細胞死が誘導され、併用療法による抗腫瘍効果が増強するという成績を得た。

本研究結果より、遺伝子治療とウイルス療法の併用効果が確認され、がんの集学的治療の可能性を示唆する価値ある業績と判断される。

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。