

氏 名 長 谷 井 嫌
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 4819 号
学 位 授 与 の 日 付 平成 25 年 6 月 30 日
学 位 授 与 の 要 件 医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻
(学位規則第 4 条第 1 項該当)

学 位 論 文 題 目 Dual Programmed Cell Death Pathways Induced by p53
Transactivation Overcome Resistance to Oncolytic
Adenovirus in Human Osteosarcoma Cells
(p53 の転写活性化によって誘導される 2 種類のプログラム
細胞死の誘導機構はヒト骨肉腫細胞における腫瘍融解アデ
ノウイルスへの耐性を克服する)

論 文 審 査 委 員 教授 加藤 宣之 教授 山田 雅夫 准教授 片山 博志

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

骨肉腫の一部に化学療法抵抗性を示す予後不良例が存在し、新規治療法の確立が重要である。我々は、テロメラーゼ活性に依存して増殖する腫瘍融解アデノウイルス (OBP-301) を用い、骨・軟部肉腫細胞株に対する抗腫瘍効果を報告したが、一部に抵抗性細胞株が存在した。本研究では、OBP-301 に腫瘍抑制遺伝子 p53 を組み込んだ新規アデノウイルス OBP-702 を用い、OBP-301 抵抗性骨肉腫細胞株に対する治療効果の検証と増強メカニズムの解明を試みた。OBP-702 は、OBP-301 感受性株と OBP-301 抵抗株に強力な抗腫瘍効果を示した。OBP-702 は p53 を誘導する一方で p21 を抑制し、強力にアポトーシスやオートファジーを誘導した。E1A 依存的な microRNA-93/106b の誘導が p21 の抑制に関与した。さらに、p53 下流の DRAM 発現の維持もオートファジーの増強に関与した。OBP-301 抵抗株を用いた脛骨同所性移植マウスマodelを作成し、OBP-702 は OBP-301 に比べて有意に腫瘍増殖を抑制した。OBP-702 を用いたウイルス療法は、骨肉腫に対する新規治療法となる可能性が示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究では、テロメラーゼ活性に依存して増殖する腫瘍融解アデノウイルス (OBP-301) に腫瘍抑制遺伝子 p53 を組み込んだ新規アデノウイルス OBP-702 を作成し、OBP-301 に抵抗性を示す骨肉腫細胞株に対する治療効果とその分子機序の解明を試みた。その結果、OBP-702 は、OBP-301 抵抗性の骨肉腫細胞株にも強力な抗腫瘍効果を示し、p53 の誘導の他に p21 を抑制してアポトーシスやオートファジーを強く誘導することが分かった。E1A 依存的なマイクロ RNA-93/106b の発現誘導が p21 の抑制に関与していることを明らかにした。さらに、p53 下流の DRAM の発現維持もオートファジーの増強に関与していることが分かった。また、OBP-301 抵抗性の細胞株を用いた頸骨同所性移植マウスマodelを作成して、OBP-702 が OBP-301 と比較して有意に腫瘍増殖を抑制することも示した。

本研究は、OBP-702 を用いたウイルス療法が骨肉腫に対する新しい治療法になり得ることを示した点において価値ある業績であると認める。

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。