

氏名	青山 克幸
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 5799 号
学位授与の日付	平成30年9月27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	Liposome-encapsulated plasmid DNA of telomerase-specific oncolytic adenovirus with stealth effect on the immune system (免疫系においてステルス効果を有するテロメラーゼ特異的腫瘍崩壊性アデノウイルスのリポソーム封入プラスミドDNA)
論文審査委員	教授 加藤宣之 教授 阪口政清 准教授 渡部昌実

学位論文内容の要旨

腫瘍融解ウイルス療法は免疫系による排除により、全身投与には不向きであるという弱点がある。リポソームによる封入化は、血中での免疫排除の抑制や薬物安定性の増強の手段として、よく知られている手段である。

今回の研究においては全身送達可能な腫瘍融解アデノウイルス製剤として、GFP発現テロメラーゼ特異的腫瘍融解アデノウイルス (TelomeScan) リポソーム封入化プラスミドDNA (Lipo-pTS) の可能性を調査した。

Lipo-pTS (直径 40-50nm) は、*in vitro* と *in vivo* において HCT116 大腸癌細胞に対し有効な抗腫瘍効果を示した。Lipo-pTS の腫瘍選択性は、コクサッキーアデノウイルス受容体 (CAR) の発現には依存しなかった。重要なことは、正常免疫のマウスに経静脈的投与した後も、Lipo-pTS はアデノウイルス中和抗体 (AdNAbs) の産生を TelomeScan よりも抑制し、さらには AdNAbs 存在下で、Lipo-pTS は強力な抗腫瘍効果を示した。

結論として、Lipo-pTS は、CAR 非依存的に抗腫瘍効果と免疫系に対するステルス効果を有する全身送達に適した腫瘍融解アデノウイルス製剤となる可能性を秘めている。

論文審査結果の要旨

腫瘍融解ウイルスを癌細胞に感染させる治療法は、免疫系によるウイルスの排除が起こるために全身投与には適さないという不都合な点がある。一方、リポソームによる封入化は、血中での免疫による排除を抑制する効果や薬物安定性の増強効果を得る手段として用いられている。

本研究では、全身送達可能な腫瘍融解ウイルス製剤として、GFP発現テロメラーゼ特異的腫瘍融解アデノウイルス (TelomeScan) リポソーム封入化プラスミドDNA (Lipo-pTS) を作成して、その可能性を調べた。その結果、Lipo-pTS は、*in vitro* と *in vivo* において HCT116 大腸癌細胞に対して有効な抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。Lipo-pTS の腫瘍選択性は、コクサッキーアデノウイルス受容体の発現には依存せず、アデノウイルス中和抗体の産生を抑制することが示された。さらに、アデノウイルス中和抗体存在下でも Lipo-pTS は抗腫瘍効果を発揮することも確かめられた。

独自のアイデアに基づいて腫瘍融解ウイルスの改良に成功した点を全委員が評価した。

本研究は、免疫系の作動を回避する Lipo-pTS を作成し、その有効性を示した点について、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。