

|               |                                    |
|---------------|------------------------------------|
| 氏 名           | 池 田 義 博                            |
| 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 3786 号                         |
| 学 位 授 与 の 日 付 | 平成 21 年 3 月 25 日                   |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 医歯学総合研究科病態制御科学専攻<br>(学位規則第4条第1項該当) |

学 位 論 文 題 目      A Novel Antiangiogenic Effect for Telomerase-Specific  
Virotherapy through Host Immune System  
(宿主免疫系を介するテロメラーゼに特異的なウイルス療法  
に関する新しい血管新生阻害効果)

論 文 審 査 委 員      教授 許 南浩   教授 中山 睿一   准教授 近藤 英作

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

腫瘍微環境における溶解因子は、悪性腫瘍の成長および進展にとって不可欠な血管形成プロセスに影響を及ぼすかもしれない。ここで、我々は、宿主免疫反応の刺激によって応答選択的なアデノウイルスの新しい血管新生阻害効果について述べる。

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、ヒト癌細胞の選択的融解を起こす制限増殖型アデノウイルス(OBP-301, Telomelysin)は癌細胞の中で増殖でき、癌細胞の選択的な融解を引き起こす。リンパ球腫瘍混合培養(MLTC)は OBP-301 が感染した癌細胞が PBMC を刺激し、 $\text{INF-}\gamma$  を上清中に産生することを証明した。上清を使用し *in vitro* での血管形成を分析すると、ヒト臍静脈内皮細胞(HUVEC)の管構造は組み換え型  $\text{INF-}\gamma$  より効率的に抑制された。さらに、*nu/nu* マウスの皮下に移植された細胞膜拡散チャンバーシステムを用いる *in vivo* の血管新生分析は、チャンバー内に MLTC の上清を含んでいた時、腫瘍細胞に引き起こされた血管新生が著しく抑制された。同系マウス皮下のマウス結腸腫瘍の成長は、OBP-301 の腫瘍内注入によって血管新生が阻害される事により著しく抑制された。しかしながら宿主免疫反応の欠損した SCID マウスにおいて血管新生阻害だけでなく抗腫瘍効果もそれほど明らかではなかった。

我々のデータは、OBP-301 が宿主免疫細胞を刺激する事によって  $\text{INF-}\gamma$  のような内因性の血管新生阻害因子を産出し、血管新生阻害特性を持つと示唆した。

### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

OBP-301 (Telomelysin)はテロメラーゼ・プロモーターでアデノウイルス E1 遺伝子を発現させることによって腫瘍特異的に細胞融解を起こす有望な遺伝子治療手段である。池田義博君は、この OBP-301 の抗腫瘍性に直接的細胞融解作用以外の機構があるかどうかを検討した。OBP-301 を感染させた大腸癌細胞を末梢血単核細胞(PBMC)に加えると、培養上清中に Interferon  $\gamma$  ( $\text{INF}\gamma$ )が検出された。この培養上清は、培養系での血管内皮細胞による管腔形成を抑制した。拡散チャンバーを用いた *in vivo* の実験でも、この培養上清は癌細胞による血管新生を著明に抑制した。さらに、マウス結腸腫瘍の移植系で、正常の免疫能力をもつマウスにおける OBP-301 の抗腫瘍効果は、SCID マウスにおける抗腫瘍効果より著明であった。この際、正常の免疫能力をもつマウスでは腫瘍周辺の血管新生が抑制されていた。この血管新生抑制効果は抗  $\text{INF}\gamma$  抗体によって部分的に解除された。以上の結果から池田君は、OBP-301 によって融解された癌細胞は PBMC に働いて  $\text{INF}\gamma$  をはじめとする種々の因子の分泌を誘導し、それが血管新生を抑制することによって抗腫瘍効果をもたらすという機構が存在すると結論した。予備審査委員会は、本研究は OBP-301 の新たな抗腫瘍機構を見出したもので、大きな意義があると判断した。

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。