

氏名	谷本 光隆
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 6295 号
学位授与の日付	2020 年 12 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	Elimination of MYCN-Amplified Neuroblastoma Cells by Telomerase-Targeted Oncolytic Virus via MYCN Suppression (MYCN-amplified neuroblastoma に対する MYCN 抑制を介した テロメラーゼ標的腫瘍溶解ウイルス治療)
論文審査委員	教授 阪口政清 教授 塚原宏一 教授 渡部昌実

学位論文内容の要旨

神経芽細胞腫は神経堤由来の小児悪性腫瘍である。ハイリスク神経芽細胞腫は MYCN 遺伝子増幅や hTERT 遺伝子再配列などの異常を認め、hTERT 活性が高い。我々は hTERT をターゲットとした腫瘍溶解ウイルスである OBP-301 を開発した。このウイルスは hTERT promoter がウイルスの増幅に必要な E1A 遺伝子を発現し、hTERT 活性の高い細胞で特異的に増幅する。更にはがん抑制遺伝子 p53 を搭載した OBP-702 を開発した。これらのウイルスの MYCN 遺伝子増幅神経芽細胞腫株に対する抗腫瘍効果を検討した。

いずれのウイルスも神経芽細胞腫において autophagic cell death を引き起こし、強い抗腫瘍効果を示した。ウイルスにより活性化した E2F1 蛋白が MYCN の発現を抑制した。動物実験の皮下腫瘍モデルにおいても強い増殖抑制効果を認めた。

これらの結果より OBP-301、OBP-702 が E2F1 を介して MYCN の発現を抑制し、強い抗腫瘍効果を示すことを証明した。

論文審査結果の要旨

本研究者の研究室では、以前からがん治療に極めて有効なアデノウイルス製剤「腫瘍溶解性ウイルステロメライシン OBP-301」を開発し、種々がん治療への臨床応用を目指している。テロメライシンは、腫瘍特異的に増殖して腫瘍を破壊するウイルスである。当研究では、このウイルスに腫瘍をアポトーシスに導く p53 を導入した進化型の腫瘍溶解性ウイルス OBP-702 を開発し、治療困難なハイリスク神経芽細胞腫への効能を検討したものである。

本研究から本研究者は、OBP-301、OBP-702 とともに神経芽細胞腫治療に極めて有効であることを in vitro ならびに in vivo の実験から見出した。これらウイルス製剤では E1A が発現するが、それによって感染細胞内の E2F1 が効率よく誘導され、これが神経芽細胞腫の生存に重要な MYCN を強く抑制することを新たに突き止めた。この効能により、ウイルスは神経芽細胞腫のハイリスクタイプにおいても強い抗がん活性を示すのである。

委員からは、開発製剤の他の腫瘍への効能、ステージに応じた適用、外科的治療や化学療法との併用効果について、p53 はウイルス由来 E1B によって抑制されるが、p53 阻害能のない E1B の改変の可能性について、など活発な質問があったが、本人の知見や他からの情報から、自身の考えを的確に述べ、きちんと説得力を持って回答した。

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。