

氏名 石川 亘
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 6309 号
学位授与の日付 2021年3月25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 Boosting Replication and Penetration of Oncolytic Adenovirus by Paclitaxel Eradicate Peritoneal Metastasis of Gastric Cancer
(パクリタキセルによって増強した腫瘍融解性アデノウイルスの複製能と貫通性が胃癌の腹膜播種を殲滅する)

論文審査委員 教授 岡田裕之 教授 阪口政清 准教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

腹膜播種は胃癌の遠隔転移・再発において最も一般的な形態であり、全身化学療法に対して抵抗性であるため極めて予後不良である。我々は腫瘍融解性能を持った GFP 発現型のアデノウイルス(OBP-401)の腹腔内投与がパクリタキセル(PTX)との組み合わせで胃癌の腹膜播種を相乗的に抑制することを証明した。OBP-401 は PTX と組み合わせることで相乗的にヒト胃癌細胞の活性を抑制した。PTX は癌細胞内でのウイルスの複製を増強させることで OBP-401 の抗腫瘍効果を高めた。併用療法は mitotic catastrophe の誘導を増加させ、autophagy や apoptosis を促進させた。ヒト胃癌腹膜播種モデルにおいて、腹膜播種結節は OBP-401 の腹腔内投与によって GFP 陽性領域として選択的に描出され、PTX は播種結節内の OBP-401 の貫通力を増強した。動物実験において、OBP-401 と PTX の腹腔内併用投与は腹膜播種と腹水量の増加を抑制した。PTX 併用の腹腔内ウイルス療法は胃癌腹膜播種に対して、有望な治療法になり得ると思われる。

論文審査結果の要旨

腫瘍溶解性能をもった GFP 発現型アデノウイルス(OBP-401)とパクリタキセル(PTX)との併用による腹腔内投与の胃癌腹膜播種に対する効果を in vitro および in vivo で検討した研究である。胃癌細胞株を用いた検討で抗腫瘍効果は OBP-401 と PTX の併用で相乗的に増強すること、併用により腫瘍細胞の mitotic catastrophe, PTX の腫瘍に対する Apoptosis および Autophagy が増強することを証明した。次に腹膜播種モデルマウスを用いた実験では腹膜播種結節を特異的に GFP 蛍光として可視化できることを証明した、この腫瘍リアルタイムイメージングにより微小な腹膜播種を診断できる可能性が示唆された。さらに OBP-401 併用により腫瘍のより深部までウイルスが浸透して腫瘍抑制効果および腹水減少効果を及ぼしていることも確認された。臨床応用に向けては、GFP を生体に投与することへの安全性の確認が急務であるが、治療困難な胃癌腹膜播種の早期診断を可能とし、さらに新規の有効な治療法となる可能性を示した画期的な研究である。

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。