

氏 名	田村 周太
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 6959 号
学位授与の日付	2024 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	p53-armed oncolytic adenovirus induces autophagy and apoptosis in KRAS and BRAF-mutant colorectal cancer cells (p53 搭載腫瘍融解アデノウイルスは、KRAS および BRAF 変異結腸直腸癌細胞において、オートファジーとアポトーシスを誘導する)
論文審査委員	教授 大塚基之 教授 山元英崇 准教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

KRAS または BRAF 変異結腸直腸癌(CRC)細胞は、KRAS/BRAF 野生型 CRC 細胞よりも悪性度が高い。我々は、KRAS/BRAF 変異 CRC 細胞に対するテロメラーゼ特異性腫瘍融解アデノウイルス OBP-301 および腫瘍抑制 p53 蛋白搭載 OBP-301(いわゆる OBP-702)の効果を評価した。野生型および KRAS 変異型 CRC 細胞は OBP-301 および OBP-702 に対して感受性があった。BRAF 変異型 CRC 細胞は OBP-702 にのみ感受性を認め、OBP-301 には耐性を示した。OBP-301 はオートファジーを誘導し、OBP-702 はオートファジーとアポトーシスを誘導していた。BRAF 変異 CRC 細胞では、OBP-301 と OBP-702 は EGFR、MEK、ERK、AKT の発現を抑制したが、mTOR の発現は OBP-702 によってのみ抑制された。p53 を搭載した腫瘍溶解ウイルス療法が、オートファジーとアポトーシスを誘導し、KRAS/BRAF 変異結腸直腸癌の新たな治療選択肢と成り得る。

論文審査結果の要旨

KRAS または BRAF 変異結腸直腸癌 (CRC)細胞は、KRAS/BRAF 野生型 CRC 細胞よりも悪性度が高い。

本研究では、KRAS/BRAF 変異 CRC 細胞を用いて、テロメラーゼ特異性腫瘍融解アデノウイルス OBP-301 および腫瘍抑制 p53 蛋白搭載 OBP-301(いわゆる OBP-702) の効果を評価した。野生型および KRAS 変異型 CRC 細胞は OBP-301 および OBP-702 に対して感受性があった。BRAF 変異型 CRC 細胞は OBP-702 にのみ感受性を認め、OBP-301 には耐性を示した。OBP-301 はオートファジーを誘導し、OBP-702 はオートファジーとアポトーシスを誘導していた。BRAF 変異 CRC 細胞では、OBP-301 と OBP-702 は EGFR、MEK、ERK、AKT の発現を抑制したが、mTOR の発現は OBP-702 によってのみ抑制された。p53 を搭載した腫瘍溶解ウイルス療法が、オートファジーとアポトーシスを誘導し、KRAS/BRAF 変異結腸直腸癌の治療選択になる可能性が示唆された。

委員からは、評価系の妥当性、表現型の分子メカニズム、テロメラーゼ活性の強さによるウイルス効果の違いの有無、内因性の p53 の status の影響などについての質問が出たが、それぞれ今後の展開も踏まえつつ、現段階で応えうる範囲で、質問の意図に応じて回答をされた。

本研究は、悪性度の高い KRAS または BRAF 変異結腸直腸癌に対する腫瘍融解ウイルスの効果とメカニズムを明らかにし、今後の治療開発にむけた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。