

氏 名	八木 千晶
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 7543 号
学位授与の日付	2026 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	Serum extracellular vesicles containing adenoviral E1A-DNA as a predictive biomarker for liquid biopsy in oncolytic adenovirus therapy (腫瘍溶解性アデノウイルス療法におけるリキッドバイオプシーの予測バイオマーカーとしてのアデノウイルス E1A-DNA を含む血清中細胞外小胞)
論文審査委員	教授 山元英崇 教授 松川昭博 准教授 藤原智洋

学位論文内容の要旨

腫瘍融解性アデノウイルスは腫瘍細胞で選択的に複製し免疫原性細胞死を誘導するが、早期治療効果を予測する指標は確立されていない。本研究では、テロメラーゼ特異的腫瘍溶解性アデノウイルスである OBP-301 および OBP-502 の反応を評価する低侵襲なバイオマーカーとして、細胞外小胞内包アデノウイルス E1A-DNA (EV-E1A-DNA) を評価、検討した。ヒトおよびマウス腫瘍細胞や治療マウス血清から細胞外小胞 (EV) を分離し、E1A-DNA 量を定量 PCR で測定した結果、in vitro では細胞傷害活性、in vivo では腫瘍退縮と相関することが示された。特に治療 2 日後の血清 EV-E1A-DNA 量は最終腫瘍体積および生存率と強く相関し、早期予測指標としての有用性が示唆された。さらに免疫応答により遊離ウイルス DNA が消失しても EV-E1A-DNA は検出可能であり、EV がウイルス成分を免疫から保護する「ステルス効果」が確認された。これらの結果は、EV-E1A-DNA が抗ウイルス免疫下でも有効な予測バイオマーカーとなりうる可能性を示唆している。

論文審査結果の要旨

腫瘍融解性アデノウイルスの早期治療効果を予測する指標は確立されていない。

本研究では、テロメラーゼ特異的腫瘍溶解性アデノウイルス OBP-301 および OBP-502 の効果予測バイオマーカー候補として、細胞外小胞内包アデノウイルス E1A-DNA (EV-E1A-DNA) の量と治療効果の関係を検討した。ヒトおよびマウス腫瘍細胞や治療マウス血清から細胞外小胞 (EV) を分離し、E1A-DNA 量を定量 PCR で測定した結果、in vitro では細胞傷害活性、in vivo では腫瘍退縮と相関することが示された。特に治療 2 日後の血清 EV-E1A-DNA 量は最終腫瘍体積および生存率と強く相関し、早期予測指標としての有用性が示唆された。EV がウイルス成分を免疫から保護する「ステルス効果」も確認された。

委員からは、ウイルスを含む EV の分泌機序や細胞死の様式との関係などについての質問やコメントがあり、申請者は適切に回答した。

本研究は、腫瘍融解性アデノウイルスと EV に関する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。