

氏名	藤原俊哉
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4126 号
学位授与の日付	平成18年6月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Enhanced antitumor efficacy of telomerase-selective oncolytic adenoviral agent OBP-401 with docetaxel: preclinical evaluation of chemovirotherapy (テロメラーゼ特異的腫瘍融解アデノウイルス製剤OBP-401とドセタキセルの併用による抗腫瘍効果の検討: ウイルス化学療法の前臨床研究)
論文審査委員	教授 山田 雅夫 教授 許 南浩 助教授 木浦 勝行

学位論文内容の要旨

腫瘍融解アデノウイルスは新規の抗癌治療剤として開発されており、現在臨床試験が行われている。我々は以前にテロメラーゼ特異的に増殖するアデノウイルス、テロメライン (OBP-301) を報告した。そのウイルスは、hTERT プロモーターの制御下に増殖し、抗腫瘍効果を示した。今回、ウイルスの分布を可視化するために、E3 領域にサイトメガロウイルス (CMV) プロモーターの制御下に green fluorescent protein (GFP) 遺伝子を挿入した OBP-401 を開発した。今回、OBP-401 と抗癌剤との併用療法の可能性について研究した。抗癌剤ドセタキセルとの併用療法は、*in vitro* で種々の臓器由来の癌細胞株で強力な細胞傷害性と GFP 発現を示した。定量的 PCR では、ドセタキセルはウイルス増殖に影響を与えなかった。*in vivo* では、ヒト非小細胞肺癌細胞株 H1299 を皮下移植したヌードマウスに OBP-401 の腫瘍内投与およびドセタキセルの腹腔内投与を行った。併用治療群では単独治療群に比較して有意に増殖抑制効果が認められた。OBP-401 とドセタキセルの併用により、*in vitro* および *in vivo* のいずれにおいても、抗腫瘍効果の増強が確認され、集学的治療としての応用が期待される。

論文審査結果の要旨

本研究は、テロメラーゼ特異的腫瘍融解性アデノウイルス OBP-401 について、各種抗癌剤との併用により、抗腫瘍効果の増強が認められるかどうかについて、試験管内と動物実験の系で検討することを目的としたものである。その結果、まず各種腫瘍由来細胞株を用いて実験したところ、OBP-401 と3種抗癌剤 (ドセタキセル、SN-38、ビノレルビン) との併用により細胞障害の増強をみとめたこと、抗癌剤との併用によっても GFP 発現は影響を受けなかったことが明らかとなった。次にヒト非小細胞肺癌由来細胞株 H1299 を皮下移植したヌードマウスに、OBP-401 を腫瘍内接種、ドセタキセルを腹腔内接種する系で実験したところ、併用治療群で、各単独治療群に比して腫瘍増殖抑制効果の増強がみとめられた。これらの新知見は、テロメラーゼ特異的腫瘍融解性アデノウイルスと抗癌剤の併用による集学的治療への応用が期待される。

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。