

氏 名	日 置 勝 義
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 3713 号
学位授与の日付	平成20年9月30日
学位授与の要件	医歯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	Combination of oncolytic adenovirotherapy and Bax gene therapy in human cancer xenografted models. Potential merits and hurdles for combination therapy (ヒト癌細胞異種移植モデルにおける腫瘍融解アデノウイルス療法とBax遺伝子療法の併用効果。併用療法の潜在的利点と障害)
--------	---

論文審査委員	教授 吉野 正 教授 加藤 宣之 准教授 那須 保友
--------	----------------------------

学位論文内容の要旨

癌遺伝子療法と腫瘍融解ウイルス療法は共に広く研究されている。しかしながら、それらの臨床応用には制癌活性が十分でないという問題を抱えている。我々は以前にヒトテロメラーゼ逆転写酵素プロモーターでアデノウイルス E1 遺伝子発現を制御し、ヒト癌細胞の選択的融解を起こす制限増殖型アデノウイルス(OBP-301,Telomelysin)を作製した。今回我々は OBP-301 とアポトーシスを誘導する Bax 遺伝子を発現する非増殖型アデノウイルスの併用が両者の弱点を克服し、制癌効果を増強できると仮定した。併用療法は単独療法に比較し顕著な Bax 蛋白発現を示し、*in vitro* の細胞生存試験で効力増強を示した。けれども、皮下腫瘍および胸膜播種モデルの抑制効果で OBP-301 単独に比較し有効でなかった。更なる検討で、併用療法は E1A 蛋白発現を抑制し、ウイルス増殖抑制を来す事が判明した。これらの結果は腫瘍融解ウイルス療法と Bax 遺伝子療法の併用が抗腫瘍活性を潜在的には増強できるが、*in vivo* で最大限の併用効果を得るには、腫瘍融解ウイルス増殖を干渉せず Bax 遺伝子を発現させる様、更なる改良が必要である事を示唆した。

論文審査結果の要旨

本研究はヒトテロメラーゼ逆転写酵素プロモーターでアデノウイルス E1 遺伝子発現を抑制しヒト癌細胞の選択的融解を起こす OBP301 とアポトーシス誘導の Bax 遺伝子を発現する非増殖型アデノウイルスの併用の効果を検討したものである。併用療法は単独療法に比し顕著な Bax 蛋白発現を示し *in vitro* の細胞株に対しては効力増強効果が示された。しかし、皮下腫瘍、胸膜播種モデルの腫瘍抑制効果は OBP301 単独に比較して有効ではなかった。併用療法は E1A 蛋白発現を抑制し、ウイルス増殖抑制を来すことが判明した。

実験の目的、手法、結果とその解釈とも適切になされており、OBP301 と Bax 遺伝子発現のアデノウイルス併用効果について重要な知見を得たものと評価される。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。