

| | |
|---------|-------------------------------------|
| 氏名 | 山崎 泰源 |
| 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 4603 号 |
| 学位授与の日付 | 平成24年 6月30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 | A novel apoptotic mechanism of genetically engineered adenovirus-mediated tumour-specific p53 overexpression through E1A-dependent p21 and MDM2 suppression (遺伝子工学的に操作したアデノウイルスを用いた腫瘍特異的な p53発現誘導におけるE1A依存的p21およびMDM2の抑制を介した新たなアポトーシス誘導機構) |
|--------|---|

| | |
|--------|----------------------------|
| 論文審査委員 | 教授 加藤 宣之 教授 那須 保友 教授 松浦 栄次 |
|--------|----------------------------|

学位論文内容の要旨

癌細胞で選択的に複製する腫瘍融解ウイルスは、治療遺伝子を発現する癌特異的ベクターとして有用である。以前、我々は腫瘍特異的に複製する腫瘍融解アデノウイルス製剤 (OBP-301) を開発した。今回、我々は OBP-301 に腫瘍抑制遺伝子 p53 を発現するように改変した OBP-702 を開発し、OBP-702 と OBP-301 の抗腫瘍活性を比較検討した。OBP-301 感受性・抵抗性細胞株の両群で、OBP-702 は OBP-301 より高い殺細胞効果を示した。OBP-702 は、OBP-301 や非増殖型 p53 発現アデノウイルス (Ad-p53) より強力にアポトーシスを誘導した。アポトーシスの誘導には、ウイルス遺伝子 E1A による p21 や MDM2 の発現抑制が関与した。さらに、OBP-702 は皮下腫瘍動物モデルにおいて高い抗腫瘍効果を示した。OBP-702 の新たなアポトーシス誘導機構は、有望な癌治療薬である事を示唆する。

論文審査結果の要旨

本研究では、以前開発した腫瘍特異的に複製する腫瘍融解アデノウイルス製剤 (OBP-301) に、さらに腫瘍抑制遺伝子 p53 を発現するように改変した OBP-702 を開発した。OBP-702 は、E1A による p21 と MDM2 の発現抑制を介して p53 誘導性アポトーシスを増強し、OBP-301 や非増殖型 p53 発現アデノウイルス (Ad-p53) より強力にアポトーシスを誘導することを明らかにした。さらに、OBP-702 は皮下腫瘍動物モデルにおいても OBP-301 や Ad-p53 より高い抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。

本研究は、腫瘍融解アデノウイルスによる p53 遺伝子の発現誘導が、腫瘍細胞を効率的に根絶する有望な治療法になる得ることを示した点において価値ある業績であると認める。

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。