

氏名	矢野 修也
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 4893 号
学位授与の日付	平成 26 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	A Genetically Engineered Oncolytic Adenovirus Decoys and Lethally Traps Quiescent Cancer Stem-like Cells in S/G <sub>2</sub> /M Phases (遺伝子改変した腫瘍融解アデノウイルスは静止期癌幹細胞様細胞をS/G <sub>2</sub> /M期におびきよせそこで殺傷する)
--------	---

論文審査委員	教授 加藤 宣之 教授 豊岡 伸一 准教授 片山 博志
--------	-----------------------------

#### 学位論文内容の要旨

既存の化学放射線療法は増殖が盛んな癌細胞を標的としているため、静止期癌幹細胞は化学放射線療法に抵抗性で癌治療の大きな障害となっている。我々は、テロメラーゼ特異的制限増殖型腫瘍融解アデノウイルス製剤 OBP-301 が静止期癌幹細胞を静止期から S/G<sub>2</sub>/M 期へ強制的に移行させ殺傷する抗腫瘍効果を明らかにした。放射線耐性 MKN45、MKN7 胃癌細胞株の CD133 陽性細胞は胃癌幹細胞であり、化学放射線療法に抵抗性であった。細胞周期可視化プローブ FUCCI により静止期 CD133 陽性胃癌幹細胞の存在が示された。三次元スフェア培養は癌幹細胞を静止期に留めることにより CD133 陽性率を高く維持させた。OBP-301 は FUCCI スフェアに感染し静止期から S/G<sub>2</sub>/M へと強制的に変化させ癌幹細胞の割合を減らしながら殺傷したが、シスプラチン、放射線は細胞周期を変えず、また抗腫瘍効果も小さかった。In vivo マウス背部腫瘍においても OBP-301 は静止期癌幹細胞への抗腫瘍効果を示した。また FUCCI スフェア及び FUCCI マウス背部腫瘍のイメージングにより OBP-301 は静止期癌幹細胞の細胞周期を強制的に回し S/G<sub>2</sub>/M 期に留める事により癌幹細胞の抗がん剤感受性を増強することも明らかになった。以上より、遺伝子改変テロメラーゼ特異的制限増殖型アデノウイルス製剤 OBP-301 は、固形癌における治療抵抗性の静止期癌幹細胞の細胞周期を強制的に移行させることで、癌幹細胞の維持を抑制するとともに、S/G<sub>2</sub>/M 期に留めることにより抗がん剤感受性を増強させ治療抵抗性静止期癌幹細胞を根絶する。

#### 論文審査結果の要旨

本研究では、ヒト胃癌細胞株より CD133 陽性で放射線耐性を示す胃癌幹様細胞を分離し、CD133 陰性細胞と対比する形で以下の実験に使用した。テロメラーゼ特異的制限増殖型腫瘍融解アデノウイルス OBP-301 が胃癌幹様細胞において G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期から S/G<sub>2</sub>/M 期に強制的に細胞周期を動かし、そこに留めながら殺傷すること、そして S/G<sub>2</sub>/M 期に留まらせる事により癌幹様細胞の抗がん剤感受性を増強させることをリアルタイムかつ時空間的に証明した。これらの結果は細胞周期可視化プローブ FUCCI を用いることにより可視的に明確に示された。また、in vivo マウス背部腫瘍においても OBP301 は静止期癌幹様細胞への抗腫瘍効果を示した。癌幹様細胞は非癌幹様細胞よりもテロメラーゼ活性が高いため、OBP301 は癌幹様細胞で効率良く複製出来、癌幹様細胞を標的とした治療剤になると考えられた。

本研究は、OBP-301 と抗がん剤などとの併用療法が癌幹細胞を根絶する有望な治療法になり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。