

氏名	竹原 清人
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5277号
学位授与の日付	平成28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	Targeted Photodynamic Virotherapy Armed with a Genetically Encoded Photosensitizer (遺伝学的にコードされた光感受性物質を用いた標的化光線力学ウイルス療法)
--------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

論文審査委員	教授 加藤 宣之 教授 西堀 正洋 教授 松浦 栄次
--------	----------------------------

学位論文内容の要旨

光線力学療法 (photodynamic therapy: PDT) は、光照射によって光感受性物質を介した細胞傷害効果を惹起して腫瘍細胞を破壊する低侵襲治療である。しかし、光感受性物質の全身投与は、しばしば光線過敏症の副作用が不可避である。赤色蛍光タンパク質 KillerRed は、緑色光照射によって活性酸素 (reactive oxygen species: ROS) を産生する。本稿でわれわれは、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素プロモーターを用いて作製された新規の腫瘍特異的増殖性光線力学療法用ウイルス製剤 (TelomeKiller) の治療的有用性を提示する。われわれは数種類のヒト癌細胞株を用いて、光照射による TelomeKiller の抗腫瘍効果を検討した。細胞生存率は XTT アッセイを用いて測定した。In vivo における抗腫瘍効果は、皮下腫瘍モデルならびにリンパ節転移モデルを用いて検討した。KillerRed の細胞内蓄積は、光照射による癌細胞内での ROS 産生とアポトーシスを惹起した。マウスにおいて TelomeKiller の腫瘍内注射により KillerRed タンパク質は腫瘍内部に効率的に分布し、反復的な TelomeKiller 投与と光照射により持続的な抗腫瘍効果を示した。さらに、腫瘍内注射された TelomeKiller は領域リンパ節にまで拡がり、局所的なレーザー照射により微小リンパ節転移を治療することも可能にした。われわれの研究で、腫瘍特異的ウイルスによるデリバリーシステムを用いることによる KillerRed の新規光感受性物質としての有用性が示唆された。TelomeKiller による PDT は、腫瘍細胞を効率的に破壊する抗腫瘍療法の戦略として有望である。

論文審査結果の要旨

本研究では、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素プロモーターを用いて作成された新規の腫瘍特異的増殖性光線力学療法用アデノウイルス製剤 (TelomeKiller) の治療的有用性の検討を行った。まず、3種類のヒト癌細胞株を用いて、光照射による KillerRed (光照射により ROS を産生する赤色蛍光タンパク質) を有する TelomeKiller の抗腫瘍効果を検討した。その結果、光照射による癌細胞内での ROS 産生とアポトーシスの惹起が起こることを確認した。次に、皮下腫瘍マウスモデルとリンパ節転移マウスモデルを用いて In vivo における TelomeKiller の抗腫瘍効果を検討した。その結果、TelomeKiller の腫瘍内注射により KillerRed タンパク質が腫瘍内部に効率的に分布し、反復的な TelomeKiller の投与と光照射により持続的な抗腫瘍効果が得られることが分かった。TelomeKiller の治療的有用性を明らかに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。