

氏 名	山川 泰明
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 5 6 5 5 号
学 位 授 与 の 日 付	平成30年3月23日
学 位 授 与 の 要 件	医歯薬学総合研究科 機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学 位 論 文 題 目	Role of zoledronic acid in oncolytic virotherapy : Promotion of antitumor effect and prevention of bone destruction (腫瘍融解アデノウイルス療法におけるゾレドロン酸の役割：抗腫瘍効果の促進と骨破壊の予防)
論 文 審 査 委 員	教授 那須保友 教授 山田雅夫 教授 渡部昌実

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

骨肉腫は骨破壊を引き起こす悪性度の高い骨腫瘍である。腫瘍特異制限増殖型アデノウイルス OBP-301 は骨肉腫に対して抗腫瘍効果を示すが、骨破壊の抑制はできない。ゾレドロン酸（以下 ZOL）は臨床で使用可能な骨破壊を抑制する薬剤である。本研究では骨破壊を伴う骨肉腫に対して OBP-301 と ZOL の併用療法の可能性について検討した。骨肉腫細胞株（143B、MNNG/HOS、SaOS-2）に対して OBP-301 と ZOL の単独療法もしくは併用療法について抗腫瘍効果を評価した。アポトーシスアッセイにより、OBP-301 および ZOL における細胞障害効果について検討した。OBP-301 と ZOL による骨破壊における影響も検討した。さらに併用療法が腫瘍増殖と骨破壊に与える影響について 143B 異種同所性モデルを用いて解析した。OBP-301 と ZOL はヒト骨肉腫細胞の活性を低下させた。OBP-301 と ZOL の併用療法は相乗的な抗腫瘍効果を示し、OBP-301 は抗アポトーシスタンパクの MCL1 を抑制することでアポトーシスを促進していた。併用療法は単独療法に比べて腫瘍による破骨細胞の活動を抑制するとともに、腫瘍増殖、骨破壊を有意に抑制した。これらの結果は OBP-301 と ZOL による併用療法は MCL1 と破骨細胞の活動を抑制する経路を通して骨肉腫の増殖を抑制していると考えられた。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

腫瘍特異制限増殖型アデノウイルス OBP-301 は骨肉腫に対して抗腫瘍効果を有しているが、腫瘍による骨破壊までは抑制できない。

本研究では、骨破壊抑制効果を持ち臨床的にも使用されている薬剤であるゾレドロン酸（ZOL）と OBP-301 の併用効果、特に抗腫瘍効果と骨破壊予防効果を明らかにした。その併用効果は相乗的であり、抗アポトーシスタンパクである MCL-1 と破骨細胞を抑制する経路を通したものであることを明らかにした。

委員からは、動物実験で使用する ZOL の量と臨床的な常用量との関連について、将来の臨床応用に向けた課題等について質問があった。臨床応用の可能性は今回の研究で十分示されており、今後は全身投与の可能性を含め更なる検討を行う必要性があることを適切に回答した。

本研究は、OBP-301 と ZOL の併用効果について明らかにした独創性の高い研究であり、他の癌腫への応用性も示唆されるという重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。