

氏名	國府島 健
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 6233 号
学位授与の日付	2020 年 9 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	Oncolytic Virus-Mediated Targeting of the ERK Signaling Pathway Inhibits Invasive Propensity in Human Pancreatic Cancer (腫瘍融解ウイルスは ERK シグナルをターゲットにすることでヒト膵癌細胞の浸潤能を阻害する)
論文審査委員	教授 阪口政清 教授 田端雅弘 准教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

膵癌 (PDAC) は癌細胞と神経間の伝達を介して神経浸潤するという特性を備えている。我々は PDAC 細胞に対するテロメラゼ特異性腫瘍融解アデノウイルス OBP-301 と腫瘍抑制 p53 蛋白搭載 OBP-301 (いわゆる OBP-702) の効果を評価した。高浸潤能 PDAC 細胞は高いレベルのリン酸化 ERK1/2 を発現していた。ERK 阻害剤および siRNA による ERK1/2 阻害は PDAC 細胞の浸潤能を抑制した。OBP-702 に感染した PDAC 細胞は ERK シグナルが抑制され遊走能および浸潤能が阻害され、その効果は OBP-301 よりも強かった。さらに OBP-702 は、PDAC 細胞浸潤能を増強する神経伝達物質などの投与下でさえ浸潤抑制効果を認めた。OBP-301 と OBP-702 における皮下腫瘍モデルマウスへの腫瘍抑制効果は同等であったが、同所モデルマウスへの効果は OBP-702 が有意に高かった。これは OBP-702 が腫瘍微小環境下においても効果的に腫瘍増殖抑制を示すと考えられた。我々の研究データは、腫瘍融解ウイルスによって ERK シグナルが抑制されることで、高浸潤能を有する PDAC 細胞を無力化する新しい治療選択と成り得る。

論文審査結果の要旨

膵がんは、早期発見が非常に困難な上に進行が早く、極めて予後は悪い。未だ有効な治療法がない。そのため膵がんを制御する効果的な新しい治療薬、治療手段の開発が緊急の課題となっている。本研究者の研究室では、以前からがん治療に極めて有効なアデノウイルス製剤を開発し、種々がん治療への臨床応用を目指している。製剤は、腫瘍溶解性ウイルステロメラインの名前で知られているが、腫瘍特異的に増殖して腫瘍を破壊するウイルスである。当研究では、このウイルスに腫瘍をアポトーシスに導く p53 を導入した進化型させた腫瘍溶解性ウイルスを開発し、治療困難な膵がんへの効能を検討したものである。

本研究から本研究者は、新しいウイルス製剤が膵がん治療に極めて有効であることを *in vitro* ならびに *in vivo* の実験から見出した。導入した p53 による KRAS-ERK 経路の抑制が、新しい腫瘍溶解性ウイルスの効能を顕著に高めることを見出した。さらに興味深いことに、がん微小環境における腫瘍内神経が ERK 経路を介して膵がんの活性化を促すことも見出し、本腫瘍溶解性ウイルスのがん微小環境阻害への有効性も示すことができた。

委員からは、p53 がどのように KRAS-ERK 阻害に働くのか、どのように migration や invasion 阻害に働くのか、など質問があったが、本人の知見や他からの情報から、自身の考えを的確に述べ、きちんと説得力を持って回答した。

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。