

氏名	川 嶋 健
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 号
学位授与の日付	平成16年3月25日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Telomerase-specific Replication-selective Virotherapy for Human Cancer (テロメラーゼ特異的に選択的に増殖するウイルスによるヒト癌に対する治療)
論文審査委員	教授 山田 雅夫 教授 許 南浩 教授 加藤 宣之

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

現在癌の遺伝子治療では、安全性のためウイルス増殖に必須な初期遺伝子 E1 を欠失させた非増殖性アデノウイルスベクターが使われているが、遺伝子導入効率に限界があり投与方法も標的細胞への局所投与に限られる。腫瘍特異的に増殖し細胞融解をもたらす次世代のベクターの開発が注目されている。Human telomerase reverse transcriptase (hTERT)はヒト癌細胞の85%以上に特異的に発現し、殆どの正常細胞で発現はみられない。我々はこの hTERT プロモーター制御下に E1 遺伝子を発現させて癌細胞特異的に増殖する新しい制限増殖型組換えアデノウイルス(TRAD)を開発した。In vitro で TRAD の感染により癌細胞特異的に E1A、E1B、mRNA 及びタンパクの発現、ウイルス増殖が確認され強い細胞傷害性を認めたが、正常細胞では明らかに増殖活性は減じられ細胞傷害性も著しく抑制された。In vivo でも TRAD の腫瘍内投与にて著明な抗腫瘍効果が認められた。さらに TRAD の増殖が投与した腫瘍内から循環血液を介して遠隔腫瘍にも認められるが、他の臓器にはみられないこと示した。これらのことから、TRAD が遠隔腫瘍に対しても抗腫瘍効果が期待でき、臨床応用において転移性腫瘍に対しても全身投与療法が安全に施行可能であることが示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究では、テロメラーゼ特異的に選択的に増殖するアデノウイルスを開発し、ヒト癌に対する抗腫瘍効果を証明している。本研究の目的は、腫瘍細胞特異的に増殖し細胞融解をもたらす次世代のアデノウイルスベクターの開発である。このため、ヒト癌細胞に特異的に発現し、殆どの正常細胞で発現していない Human telomerase reverse transcriptase(hTERT)に着目し、hTERT プロモーターの制御下に E1 遺伝子を発現させて、癌細胞特異的に増殖する新しい制限増殖型組換えアデノウイルス (TRAD) を開発・構築した。この TRAD は、in vitro の実験で、各種ヒト癌細胞特異的に、E1A の発現、ウイルス増殖、細胞障害性を認めた。さらに in vivo でも TRAD の腫瘍内投与で著明な抗腫瘍効果を認めた。このように、本研究は、新しい戦略による癌治療の戦略を実現する上で、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。