



Title	mRNAの安定化機構を応用した新しい腫瘍溶解アデノウイルスの開発と解析 [全文の要約]
Author(s)	加藤, 泰史
Citation	北海道大学. 博士(歯学) 甲第13873号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/78642
Type	theses (doctoral - abstract of entire text)
Note	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。
Note(URL)	https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
File Information	Yasushi_Kato_summary.pdf



[Instructions for use](#)

学位論文内容の要約

学位論文題目

mRNA の安定化機構を応用した
新しい腫瘍溶解アデノウイルスの開発と
解析

博士の専攻分野名称 博士（歯学） 氏名 加藤 泰史

多くのがん細胞では、AU-rich element (ARE) を持つ mRNA が核外輸送され安定化されることが知られている。ARE は細胞の増殖に関連する遺伝子から転写される mRNA の分解を促す RNA エlementで、ARE-mRNA は ARE に結合するタンパク質により分解や安定化が制御される。RNA 結合タンパクの一種である、embryonic lethal abnormal vision (ELAV) family に属する HuR は ARE-mRNA の核外輸送と安定化に寄与する。ARE-mRNA が安定化しているがん細胞では、細胞質中の HuR 発現量も上昇している。

我々はアデノウイルスの増殖に必須の E1A 遺伝子の 3'非翻訳領域 (3'-UTR) に TNF- α 遺伝子の ARE を組み込んだ腫瘍溶解アデノウイルス (AdARET) を開発した。この AdARET を感染させたがん細胞では、ARE を持つ E1A mRNA が安定化され、がん細胞特異的にウイルスが増殖する。本研究では、このウイルスの腫瘍溶解効果および、この効果を増強させる因子の検討を行なった。

AdARET 感染により、がん細胞特異的にアデノウイルスの増殖に必須の E1A タンパクの発現を認め、正常細胞ではほとんど発現を認めなかった。また、ウイルスの生産効率に関しても、がん細胞である A549 細胞、HeLa 細胞では正常細胞よりも多くのウイルス産生を認めた。AdARET はがん細胞に対して濃度依存的に腫瘍溶解効果を示した。また、AdARET と TNF- α との併用により、細胞生存率の低下を認め、TNF- α が AdARET の腫瘍溶解効果を増強させる因子となりうることが示唆された。以上の結果から、AdARET はがん細胞特異的に腫瘍溶解効果を発揮し、またがん周囲の炎症を利用し、TNF- α が周囲に存在するがんではよりその効果が増強されることが示された。