



|                        |  |
|------------------------|--|
| Title                  | Enhancement of the activity of oncolytic adenovirus by augment HuR export of host cells [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review] |
| Author(s)              | Ishraque, AHMED  |
| Citation               | 北海道大学. 博士(医理工学) 甲第14277号   |
| Issue Date             | 2020-09-25   |
| Doc URL                | <a href="http://hdl.handle.net/2115/79429">http://hdl.handle.net/2115/79429</a>  |
| Rights(URL)            | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>  |
| Type                   | theses (doctoral - abstract and summary of review)   |
| Additional Information | There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.   |
| File Information       | Ishraque_Ahmed_review.pdf (審査の要旨)  |



[Instructions for use](#)

## 学位論文審査の要旨

|            |          |     |                |
|------------|----------|-----|----------------|
| 博士の専攻分野の名称 | 博士（医理工学） | 氏名  | Ishraque Ahmed |
| 審査担当者      | 主査       | 准教授 | 東野 史裕          |
|            | 副査       | 教授  | 久下 裕司          |
|            | 副査       | 准教授 | 安田 元昭          |
|            | 副査       | 助教  | 高尾 聖心          |

### 学位論文題名

Enhancement of the activity of oncolytic adenovirus by augment HuR export of host cells

(RNA 結合タンパク HuR の核外輸送活性化による腫瘍溶解アデノウイルスの効果増強)

近年、新たながん治療法として、腫瘍溶解ウイルス療法が注目されており、アデノウイルスやヘルペスウイルスなど、様々なウイルスを利用した新たな腫瘍溶解ウイルスが多数開発されている。そして、中国では以前から腫瘍溶解ウイルスががん患者にすでに利用されており、米国でも数年前に FDA が T-VEC と呼ばれる腫瘍溶解ヘルペスウイルスを認可し、日本でも臨床試験を終え認可を控えたウイルスが存在し、今後、世界中でさらに多くの腫瘍溶解ウイルスが利用されようとしている。申請者の Ishraque Ahmed さんの所属する分子腫瘍学分野では、近年腫瘍溶解アデノウイルス dl355 の開発に成功した。このウイルスは、正常細胞では分解され、がん細胞で安定化されている、AU-rich element (ARE : 分解の標的になる)を持つ mRNA (ARE-mRNA) を利用したものがある。すなわち、ARE-mRNA が核外輸送・安定化されているがん細胞でのみ増殖可能なウイルスである。申請者の研究は、ARE-mRNA の核外輸送・安定化をさらに増強することにより、より多くのウイルス増殖を促し、dl355 の腫瘍溶解効果を高めることを目的としている。そのために、エタノール、X 線、紫外線で処理することにより、ARE-mRNA の安定化がより促進されるか、さらに同条件で、ウイルスの増殖が活性化され同時に細胞溶解効果が上がるか検討した。その結果、エタノール処理や X 線照射により、ARE に結合し ARE-mRNA の核外輸送・安定化に中心的な働きをする RNA 結合タンパク HuR の核局在レベルが上がり、さらに同処理により dl355 の増殖も細胞溶解効果も上昇した。しかしながら、紫外線照射による HuR の細胞質局在はほとんど上がらず、dl355 の増殖も見られなかった。また、エタノールにより活性化された dl355 による細胞死を検討したところ、エタノール処理により、切断された poly-ADP ribose polymerase (PARP)が増加し、アポトーシスにより細胞死が誘導されることが明らかになった。さらに、アデノウイルスのどの遺伝子が dl355 の増殖に重要か検討したところ、IVa2 遺伝子から転写される ARE を含む mRNA がエタノール処理により安定化されることがわかり、IVa2 mRNA の安定化が dl355 の増殖に重要な役割を果たすことがわかった。これらの結果より、腫瘍溶解アデノウイルス dl355 は、エタノールや X 線照

射によりその腫瘍溶解効果が促進されることが明らかになった。

審査にあたり、まず副査の久下教授から、HuR の核外輸送のメカニズムについて質問があった。申請者は、まずストレス下で HuR が核外輸送されることを回答した。さらに、X線、紫外線で HuR の核外輸送がなぜ違うのか質問があり、申請者は、それぞれの波長の違いに言及し、紫外線でも照射時間を変更することにより、HuR の核外輸送の促進も起こりうることを回答した。次に副査の安田准教授から、HuR の核外輸送に CRM1 以外の輸送タンパク質についての質問があり、CRM1 以外にも輸送を担当するタンパク質があることを回答した。また、PARP 以外のアポトーシス関連タンパク質の質問があり、申請者は caspase9 の発現も観察したことを答え、IVa2 がアデノウイルスの mRNA の中で唯一の ARE-mRNA なのかの質問があり、唯一であることを回答した。さらに、副査の高尾助教から、がん細胞の種類により、紫外線照射による HuR の核外局在量が異なることに質問があったので、申請者は、その理由は現時点では不明であるとの回答があった。最後に、主査の東野准教授が、ARE-mRNA の安定化はがん以外の疾患にも関わるかとの質問があり、ウイルス感染症などでもこの現象が観察できることが回答された。

以上、申請者は各質問に対し、自身の解析結果、過去の報告および知見を引用し概ね適切に回答した。この論文は、国内外の学会等において発表し高く評価されており、現在のがん治療技術の進歩に寄与できるものと期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医理工学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。