HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	腫瘍溶解ウィルスとシスプラチンとの併用効果の検討［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	稗田, 敏雄
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第12169号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/62230
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Toshio_Hieda_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（歯学）　　氏　名　稗田敏雄

審査担当者　主査　教授　鄭　漢忠
副査　教授　進藤正信
副査　教授　柴田健一郎

学位論文題名

腫瘍溶解ウィルスとシスプラチンとの併用効果の検討

審査は、審査担当者全員出席のもと、はじめに申請者より提出論文の概要の説明が行われ、審査担当者が提出論文の内容および関連した学問分野について口頭により試問する形で行われた。審査を行った論文の概要は以下の通りである。

本研究の目的はアデノウィルスの複製に最も重要な E1A 遺伝子に AU-rich element（ARE）を組み込んだ腫瘍溶解アデノウイルス(Ad-ARET)とシスプラチンの併用療法の効果を明らかにすることである。

ヒト腫瘍細胞 HeLa, SAS, A549 と口腔病理病態学教室で樹立したシスプラチン耐性 SAS 細胞を用いて, Ad-ARET 単独, シスプラチン単独もしくは両者併用で細胞を処理した. これらの細胞の生細胞活性を MTS アッセイで検討することにより細胞死を検討し, また, ウィルスの増殖も解析した. さらに, シスプラチン処理により, ARE 結合タンパク HuR の局在を検討することにより, ARE-mRNA の安定化およびウィルスの増殖を解析した.

解析の結果、いずれの細胞でも, Ad-ARET あるいはシスプラチン単独処理よりも, 併用処理の方が, がん細胞死活性が高かった. また, シスプラチン存在下で, HuR の細胞質局在が認められ, ARE-mRNA の安定化により Ad-ARET の生産効率が上がることが明らかになった.

論文審査にあたっては、申請者による学位論文要旨についての説明後、担当者により研究内容および関連事項についての質問を行った。主な質問事項は、

１）HUR 自身は細胞内でどのように分解されるのか？２）シスプラチンは細胞内へどのように取り込まれるのか？３）本実験で使用したシスプラチンの濃度は、実際の臨床で用いられる濃度とどの程度異なるのか？４）アデノウィルスはがん細胞にどのように取り込まれるのか？５）がん細胞死は細胞のアデノウィルスのレセプター発現量と関連するのでは？６）アデノウ

ィルスとシスプラチンの併用効果の詳細なメカニズムに対する考察は？７）アデノウィルスを用いることによる免疫系に対する影響を、どのように推測するか？８）もし人体にアデノウィルスを用いた場合にどのような副作用が想定されるか？等であった。

これらの質問に対して申請者から適切かつ明快な回答および説明が得られ、研究の立案と遂行ならびに結果の収集とその評価について、申請者が十分な能力を有していることが確認された。

本研究は Ad-ARET とシスプラチンと併用することで，より高い腫瘍細胞溶解効果があることをはじめて示唆した点が高く評価された。申請者は、関連分野にも幅広い学識を有し発展的研究にも意欲的であり、今後の研究についての将来性も期待される。本研究はがん化学療法の新しい分野の発展に寄与すること大であり、博士（歯学）の学位に値するものと認められた。