



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Conditionally replicative adenovirus controlled by the stabilization system of AU-rich element containing mRNA [an abstract of entire text]
Author(s)	三河, 洋平
Description	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。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第12171号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/62246
Type	doctoral thesis
File Information	Yohei_Mikawa_summary.pdf



学位論文内容の要約

学位論文題目

Conditionally replicative adenovirus controlled by the
stabilization system of AU-rich element containing mRNA
(mRNA の安定化システムを利用した腫瘍溶解アデノウイルス
の開発)

博士の専攻分野名称 博士（歯学） 氏 名 三河 洋平

学位論文内容の要約

学位論文題目

学 位 論 文 題 名

Conditionally replicative adenovirus controlled by the
stabilization system of AU-rich element containing
mRNA

(mRNA の安定化システムを利用した腫瘍溶解アデノウイ
ルスの開発)

【目的】腫瘍溶解ウイルスは腫瘍細胞特異的に増殖しその後細胞を破壊し、正常細胞ではほとんど増殖できず何の影響も与えないウイルスのことである。近年、腫瘍に対する治療法の一つとして腫瘍溶解ウイルスが脚光を浴びており、様々な遺伝子を組換えた種々のウイルスが報告されている。我々は、AU-rich element (ARE) を含む mRNA ががん細胞で安定化されることに着目し、アデノウイルスの増殖に必須の遺伝子 E1A に ARE を組み込んだウイルスを作成し、がん細胞に対して与える効

果について検討した。【材料および方法】アデノウイルスの遺伝子 E1A の 3' 非翻訳領域に TNF - α の ARE を組み込んだウイルスを用いた。アデノウイルスが腫瘍細胞に特異的に感染することを検証するため、ヒト腫瘍細胞細胞 A549 と正常細胞 BJ に Ad-ARET を感染させ、アデノウイルスの早期タンパクと後期タンパクである E1A と Hexon の発現をウエスタン法を用いて検証した。また、ヒト腫瘍細胞として A549、H1299、HeLa、C33A を正常細胞として BJ、WI38 を用いて、ウイルスを感染させウイルス産生効率と細胞死を検討した。また、ARE が安定化しない条件でウイルスの産生効率を測定し、ARE-mRNA の安定化が実際にウイルスの増殖に必須であることを確認した。さらに、ヌードマウスに HeLa S3 細胞を移植し、生じた腫瘍にウイルスを注入し、ウイルスの腫瘍溶解効果を検討した。

【結果】腫瘍細胞では E1A と Hexon が発現し、正常細胞ではどちらも発現しなかったことから、Ad-ARET は腫瘍特異的に感染することが示された。正常細胞と比較して、腫瘍細胞においてウイルス産生効率および細胞死は極めて高い数値を示した。また、ARE が安定されない状況下ではウイルス産生効率が低くなった。動物実験では、腫瘍が対照群と比較して顕著に縮小し、いくつかの個体では腫瘍が消失した。【考察】 Ad-ARET はがん細胞特異的に E1A を発現し、正常細胞に比較してがん細胞でより多く複製された。Ad-ARET は *in vitro* と *in vivo* のどちらにおいても、がん細胞に対する腫瘍溶解活性を示した。これらのことは、Ad-ARET が腫瘍溶解を持つことがわかり、臨床に応用できる可能性があることが明らかになった。