



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Conditionally replicative adenovirus controlled by the stabilization system of AU-rich element containing mRNA [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	三河, 洋平
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/2115/62247
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yohei_Mikawa_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏 名 三 河 洋 平

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。ヒト腫瘍細胞として A549、H1299 を正常細胞として BJ 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下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】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】本研究で用いたウイルスは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。