



Title	Oncolytic Adenovirus Utilizing RNA Stabilization Mechanism Can Synergize with Chemotherapy [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	HOSSAIN, Elora
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医理工学)
Dissertation Number	甲第14280号
Issue Date	2020-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/79428
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Hossain_Elora_review.pdf, 審査の要旨



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 HOSSAIN Elora

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

Oncolytic Adenovirus Utilizing RNA Stabilization Mechanism Can Synergize with Chemotherapy

(RNA 安定化メカニズムを応用した腫瘍溶解性アデノウイルスとそのがん化学治療法との
相乗効果)

近年、従来とは異なる新規のがん治療法として、腫瘍溶解ウイルスが注目されており、アデノウイルスやヘルペスウイルスなど、様々なウイルスを応用して新たな腫瘍溶解ウイルスが多数開発されている。そして、中国では以前からアデノウイルスが腫瘍溶解ウイルスとして利用されており、米国でも FDA が T-VEC と呼ばれる腫瘍溶解ヘルペスウイルスが認可され、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開発されようとしている。申請者の Elora Hossain 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 Ad-*fosARE* の開発に成功した。このウイルスは、アデノウイルスの増殖に最も重要な役割を果たす E1A 遺伝子に AU-rich element (ARE) を挿入したウイルスである。ARE は mRNA の分解シグナルで、ARE-mRNA は正常細胞では分解される。しかし、がん細胞では恒常的に安定化され細胞のがん化に寄与すると考えられている。従って、Ad-*fosARE* は 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ことが期待されるウイルスである。

Ad-*fosARE* をがん細胞と正常細胞に感染させて、E1A mRNA や各種ウイルスタンパクの発現を検討したところ、がん細胞の方がそれぞれ高い発現を認め、また複製能や細胞溶解能もがん細胞の方が高かった。この時、ARE を持つ E1A mRNA は Ad-*fosARE* を感染させたがん細胞でより安定化されることも解明した。また、Ad-*fosARE* が持つ腫瘍溶解効果は、これまでに臨床応用されているウイルスと同等の効果を持つことも明らかになった。さらに、ヌードマウスに形成したヒトの腫瘍に対しても Ad-*fosARE* は縮小効果を示した。これらの結果は、Ad-*fosARE* が腫瘍溶解ウイルスとして利用できることを示している。

次に、Ad-*fosARE* の腫瘍溶解能に対する抗がん剤 Paclitaxel (PTX) の効果について検討した。その結果、Ad-*fosARE* の複製能や細胞溶解能が、ウイルス単独、PTX 単独で処理した時よりも高いことが分かった。次に、PTX がどのようにして Ad-*fosARE* の効果を高めるか調べたところ、PTX はがん細胞の HuR の核外輸送を活性化すること、E1A-ARE mRNA をより安定化すること、ウイルスの受容体 (CAR) の発現を促進すること、ウイルスが細胞に感染するときに重要な tubulin を安定化することなど、PTX は多くの効果を持つことが明らかになった。以上の結果より、PTX は Ad-*fosARE* の腫瘍溶解能を活性化することが明らかになり、PTX に抵抗性を持つが

んに応用できる可能性が示せた。

審査にあたり、まず副査の久下教授から、PTX の優位性の中で最も顕著なのはどれかと質問があり、申請者は HuR の核外輸送促進であることを解答した。さらに、動物実験での副作用についての質問には、副作用が観察できなかったことを解答した。次に副査の安田准教授から、ウイルス作成に使用した細胞について質問があり、293 細胞を用いたことを解答し、作成時に起こりうる組み換えについての質問に対して、E1A 遺伝子の PCR により組み換え体の可能性を否定できたことを答えた。さらに、副査の高尾助教から、ウイルスと PTX の組み合わせにより、化学療法の負担を減らすことができるか質問があり、非常に低用量の PTX により腫瘍が退縮でき、顕著に抗がん剤の負担を軽減できたことを解答した。また、放射線療法との併用について聞かれ、放射線照射は Ad-*fosARE* の腫瘍溶解効果を促進することを答えた。主査の東野准教授からはウイルス感染による宿主側の免疫反応について質問があり、自然免疫などの効果があることを答えた。最後に、視聴者の方からの質問があり、この研究の新しいポイントについて質問があり、Ad-*fosARE* は潜在的な腫瘍溶解性ウイルスであり、Ad-*fosARE* と PTX の組み合わせは相乗的な抗腫瘍活性を持つことを答えた。さらに、このウイルスの持つがん細胞の抗腫瘍免疫応答に対する効果について質問があり、このウイルスによる腫瘍細胞死は、抗腫瘍免疫を惹起できる可能性があることを解答した。

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。