

氏名	遠藤 芳 克
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 3527 号
学位授与の日付	平成20年3月25日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Virus-mediated oncolysis induces danger signal and stimulates cytotoxic T-lymphocyte activity via proteasome activator upregulation (腫瘍融解ウイルスによる細胞死であるオンコライシスは細胞内にdanger signalを発生させ、プロテアソームアクチベーター (PA28) 発現を増強することで細胞障害性Tリンパ球による免疫応答を活性化する)
--------	--

論文審査委員	教授 中山 睿一 教授 許 南浩 准教授 那須 保友
--------	----------------------------

学位論文内容の要旨

樹状細胞は生体内で最も強力な抗原提示細胞であり、死滅していく細胞から抗原を捕捉すると同時に danger signal を受け取り抗腫瘍免疫応答を惹起するが、どのような細胞死の形態 (apoptosis や necrosis など) が最も効果的に腫瘍免疫系を刺激しうるかについては不明な点も多い。テロメラーゼ特異的制限増殖型アデノウイルス(Telomelysin, OBP301)はヒト腫瘍細胞内でのみ増殖し殺細胞効果を示す。OBP301 が腫瘍細胞に感染すると内因性の danger signal として産生された uric acid が樹状細胞を刺激して Th1 type サイトカインを分泌させる。樹状細胞から分泌された IFN- γ は腫瘍細胞内の PA-28 発現を増強させ、CTL による免疫応答を活性化させる。今回の研究で OBP301 は直接的な殺細胞効果を示すのみでなく、腫瘍免疫系を刺激して特異的な免疫応答を誘導し間接的な抗腫瘍効果をも併せ持つ可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、ヒト腫瘍細胞内でのみ増殖して殺細胞効果を示すテロメラーゼ特異的制限増殖型アデノウイルス (OBP301、テロメライシン) を用いて、これが腫瘍細胞に感染すると内因性に産生された尿酸が樹状細胞を刺激して Th1 型サイトカインを分泌させ、このうち IFN- γ は腫瘍細胞内のプロテアソームアクチベーター (PA28) 発現を増強させて、CTL による免疫応答を活性化させることを明らかにしたものである。腫瘍融解ウイルス OBP301 は、直接的な殺細胞効果を示すだけでなく、特異的な免疫応答を誘導することを明らかにした重要な知見であり、価値ある業績であると認める。よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。