

氏名	黒田新士
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 4367 号
学位授与の日付	平成23年3月25日
学位授与の要件	医歯薬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	Telomerase-Dependent Oncolytic Adenovirus Sensitizes Human Cancer Cells to Ionizing Radiation via Inhibition of DNA Repair Machinery (テロメラーゼ依存的腫瘍融解アデノウイルス製剤によるDNA修復阻害を介したヒト癌細胞の放射線感受性増強作用)
--------	--

論文審査委員	教授 加藤 宣之 教授 金澤 右 准教授 内藤 稔
--------	---------------------------

#### 学位論文内容の要旨

DNA二本鎖切断の修復阻害が放射線感受性増強につながることは一般的に知られており、そのためDNA修復に重要な役割を果たす因子の阻害剤は放射線増感剤として癌治療に用いられる可能性がある。以前我々が開発した、テロメラーゼ特異的腫瘍融解アデノウイルス製剤(OBP-301、Telomelysin)は腫瘍細胞内でのみ選択的に増殖し細胞死を誘導するよう設計された新規アデノウイルス製剤であり、この度我々は、OBP-301の産生産物のひとつであるE1B55kDa蛋白質が、MRN(Mre11, Rad50, NBS1)複合体の分解を促すことでATMシグナル経路を抑制し、細胞の持つDNA修復機構を阻害することに注目し、OBP-301が腫瘍細胞の放射線感受性を増強させることをヒト肺癌および食道癌細胞株を用いて証明した。この結果は、E1B遺伝子を有する腫瘍融解アデノウイルス製剤と放射線との併用が、有望な癌治療法のひとつになり得ることを示唆する。

#### 論文審査結果の要旨

本研究では、テロメラーゼ特異的腫瘍融解アデノウイルス製剤(OBP-301)の産生産物のひとつであるE1B55kDa蛋白質が、MRN複合体(Mre11、Rad50およびNBS1との複合体)と相互作用を示すことによりMRN複合体の分解を促進しATMシグナル経路を抑制するという現象に注目して、OBP-301が腫瘍細胞(ヒト肺癌および食道癌細胞株)の放射線感受性に増強効果を示すかどうかを検討した。その結果、OBP-301がDNA修復機構を阻害することにより腫瘍細胞の放射線感受性を顕著に増強させることを証明した。

本研究は、E1B遺伝子を有する腫瘍融解アデノウイルス製剤と放射線との併用が、有望な癌治療法のひとつになりうることを示した点において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。