

氏名	渡邊 貴紀
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4127 号
学位授与の日付	平成18年6月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Histone deacetylase inhibitor FR901228 enhances the antitumor effect of telomerase-specific replication-selective adenoviral agent OBP-301 in human lung cancer cells (ヒストン脱アセチル化阻害剤FR901228はヒト肺癌細胞においてテロメラーゼ特異的制限増殖アデノウイルスOBP-301の抗腫瘍効果を増強する)
論文審査委員	教授 保田 立二 教授 五味田 祐 助教授 大内田 守

#### 学位論文内容の要旨

増殖可能腫瘍融解ウイルスはヒト癌治療の為に開発されてきている。我々は以前 h-TERT promoter によって E1A と E1B 遺伝子が発現されて増殖し、その結果選択的にヒト癌細胞融解を引き起こす OBP-301(Telomelysin)というアデノウイルスについて報告した。OBP-301 の抗腫瘍効果に関して標的癌細胞の感染効率はその効果を占う最も重要な要素である。ヒストン脱アセチル化阻害剤 FR901228 のヒト非小細胞肺癌細胞株でのコクサッキー・アデノウイルスレセプター(CAR)の発現レベル及び OBP-301 による細胞融解に対する影響を検討することが今回の実験の目的である。フローサイトメトリー分析にて A549 と H460 細胞株において 1ng/ml の FR901228 処理後に CAR 発現増強が確認された。このことは増殖不可能な  $\beta$  ガラクトシダーゼ発現アデノウイルスベクターの感染効率増強によっても確かめられた。それに対し、H1299 細胞株においては FR901228 処理によっても CAR 発現、感染効率ともに増強されなかった。FR901228 の存在下でのウイルスの増殖を可視化・定量化の為に E3 領域に CMV プロモーターによって制御された GFP 発現遺伝子を組み込んだ OBP-401(Telomelysin-GFP)を用いた。A549・H460 細胞株においては OBP-401 の感染後、GFP の発現が FR901228 によって容量依存的に増加し、H1299 細胞株においては増加しないことが蛍光顕微鏡とフローサイトメトリーによって示された。それに加え、A549 細胞株では *in vitro* の抗腫瘍効果において OBP-301 と FR901228 には相乗効果があることがアイソプログラム分析によって確かめられた。我々のデータによって FR901228 が CAR 発現を増強することによって優先的にアデノウイルスの感染力を増した結果更なる腫瘍融解効果をもたらしたことが示された。このことはアデノウイルスによる腫瘍融解ウイルス治療の結果に重要な影響を与えるかもしれない。

#### 論文審査結果の要旨

申請者らはヒト癌治療の為に開発した増殖可能腫瘍融解アデノウイルス OBP-301 (Telomelysin) の標的癌細胞の感染効率を高める試みとしてヒストン脱アセチル化阻害剤 (FR901228) によるコクサッキー・アデノウイルスレセプター(CAR)の発現レベル及び OBP-301 による細胞融解に対する影響を検討した。肺癌細胞である A549 と H460 細胞株において FR901228 処理後に CAR 発現増強が確認された。それに対し、H1299 細胞株においては処理によっても CAR 発現、感染効率ともに増強されなかった。A549・H460 細胞株においてはウイルスの発現が FR901228 によって容量依存的に増加し、H1299 細胞株においては増加しないことが蛍光顕微鏡とフローサイトメトリーによって示された。それに加え、A549 細胞株では *in vitro* の抗腫瘍効果において FR901228 には相乗効果があることが確かめられた。FR901228 が CAR 発現を増強することによって優先的にアデノウイルスの感染力を増した結果更なる腫瘍融解効果をもたらしたことが示された。このことはアデノウイルスによる腫瘍融解ウイルス治療の結果に重要な影響を与える可能性を示唆するものである。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。