

氏名	尾崎修平
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 5429 号
学位授与の日付	平成 28 年 12 月 27 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Ablation of MCL1 expression by virally induced microRNA-29 reverses chemoresistance in human osteosarcomas (ウイルスが誘導するマイクロRNA-29はMCL1発現抑制を介してヒト骨肉腫細胞における化学療法抵抗性を改善する)
論文審査委員	教授 加藤 宣之 教授 柳井 広之 准教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

骨肉腫の治療において化学療法抵抗性は重要な予後規定因子であり、化学療法抵抗性を示す患者は腫瘍再発と遠隔転移を来し予後不良である。本研究ではヒト骨肉腫細胞株に対して化学療法とテロメラーゼ依存性腫瘍融解アデノウイルス OBP-301 の併用による抗腫瘍活性の増強効果を検証し、そのメカニズムの解明を行った。ヒト骨肉腫細胞株において化学療法と OBP-301 の併用は相乗効果を示した。OBP-301 は抗アポトーシス蛋白 MCL1 の発現を抑制して化学療法によるアポトーシス誘導と DNA 損傷を増強した。SiRNA を用いて MCL1 発現を抑制すると同様に化学療法感受性の亢進を認めた。OBP-301 は E2F1 を介して MCL1 を標的とする miR-29 を誘導し、miR-29 は MCL1 の発現抑制を介して化学療法によるアポトーシス誘導を増強した。マウス皮下腫瘍モデルにおいて単独治療と比べて併用療法は有意に腫瘍の増殖を抑制した。OBP-301 の腫瘍特異的な MCL1 の発現抑制作用は、骨肉腫患者の化学療法抵抗性を克服する新たな治療戦略となる可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究では、4 種類のヒト骨肉腫細胞株に対して化学療法とテロメラーゼ依存性腫瘍融解アデノウイルス OBP-301 の併用による抗腫瘍活性の増強効果を検証し、その分子機序の解明を目指した。その結果、ヒト骨肉腫細胞株において化学療法と OBP-301 の併用では相乗効果が得られることが分かった。OBP-301 は転写因子である E2F1 を介して抗アポトーシス蛋白質 MCL1 を標的とする miR-29 の発現を誘導し、MCL1 の発現を抑制するメカニズムを明らかにした。さらに、マウス皮下腫瘍モデルにおいても上記併用療法は単独治療と比べて有意に腫瘍の増殖を抑制することを明らかにした。本研究により骨肉腫において OBP-301 の腫瘍特異的な MCL1 の発現抑制作用が化学療法抵抗性を克服する新たな治療戦略となり得ることが示され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。