

氏名	田中 伸吾
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 567 号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成 30 年 2 月 15 日
論文題目	頭頸部扁平上皮癌に対する uPA 活性依存的腫瘍溶解性センダイウイルスによる新規治療法の検討
審査担当専門委員	(主査) 埼玉医科大学 教授 菅 澤 正 慶応義塾大学 教授 平 形 道人 大学改革支援・特任 奈 良 信雄 学位授与機構 教授

審 査 の 結 果 の 要 旨

頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）治療は、発声、構音、嚥下などの機能温存と、治療成績の向上の両立が重要な課題で有るが、近年その成績は頭打ち傾向で有り、新規治療法の導入が求められている。Urokinase-type plasminogen activator (uPA) は癌細胞、特に悪性度の高い細胞に高発現していることが知られている。この uPA 活性依存的に細胞融合を誘導する腫瘍溶解性センダイウイルス（Bio-Knife）が開発され、いくつかの癌腫で抗腫瘍効果が報告されている。申請者はヒト頭頸部扁平上皮癌株に対する、uPA 活性依存的腫瘍溶解性センダイウイルスの抗腫瘍効果とその作用機序を検討した。

本研究により、ヒト扁平上皮癌細胞株の uPA 活性はバラツキのあること、BioKnife はコントロールウイルスに比べて、uPA 活性の低い下咽頭細胞株以外の 4 つの培養 HNSCC 株に対して力価依存的な殺細胞効果を示し、その効果は uPA 阻害剤で抑制されることが示された。舌癌同種移植モデルでは、BioKnife 投与群は有意に腫瘍増大を抑制され、その生存期間は有意に延長することを明らかにした。又、血液、肝臓、腎臓の GFP 発現は局所投与部位(舌)数百分の一しか認められず、局所投与法の安全性は高いことを示した。BioKnife 投与群では TUNEL 陽性細胞が増加し、汎カスパーゼ阻害薬の投与で殺細胞効果が抑制されることからアポトーシスの誘導が殺細胞機序に関与している可能性が示唆された。

実臨床では uPA 活性の低い腫瘍は転移能が低く、予後良好とされており、既存の治療で対応可能である。頭頸部腫瘍は内視鏡下あるいはエコーガイド下に比較的 low 侵襲で局所投与可能であり、再発などの難治性の頭頸部腫瘍に対して、uPA 活性依存的腫瘍溶解性センダイウイルス投与は、安全性の高い新規治療として期待で

きる。

すなわち、本研究の成果は頭頸部扁平上皮癌に対する効果的で安全な新しい治療の選択肢を加えるもので有る。よって、本論文の学術的価値は高く博士(医学)として合格と判断した。