

氏 名	荒木 宏之
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 6770 号
学位授与の日付	2023 年 3 月 24 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	Oncolytic virus-mediated p53 overexpression promotes immunogenic cell death and efficacy of PD-1 blockade in pancreatic cancer (膵臓癌における腫瘍融解ウイルス誘導性の p53 発現増強は免疫原性細胞死や抗 PD-1 抗体の治療効果を促進する)
論文審査委員	教授 富樫庸介 教授 阪口政清 教授 田端雅弘

学位論文内容の要旨

抗 PD-1 抗体を含む免疫チェックポイント阻害剤は、特定の癌種における臨床効果の改善に寄与する。しかし、膵臓癌は免疫原性の低い腫瘍のために PD-1 阻害療法に抵抗性を示す。腫瘍融解ウイルス療法は、免疫原性細胞死 (ICD) を誘導する画期的なアプローチである。今回、我々は異なる p53 癌抑制遺伝子の背景を有する 6 種類のヒト膵臓癌細胞株やマウス膵臓癌細胞株に対して p53 を誘導するテロメラゼ特異的腫瘍融解アデノウイルス (OBP-702) が ICD や抗腫瘍免疫を強力に誘導することを明らかにした。OBP-702 は、p53 関連性のアポトーシスやオートファジーの誘導を介して、細胞外への ATP や HMGB-1 の放出を伴う ICD を強力に誘導した。OBP-702 は、膵臓癌皮下腫瘍マウスモデルにおいて CD8 陽性 T リンパ球の腫瘍内浸潤や抗 PD-1 抗体の抗腫瘍効果を促進した。以上より、腫瘍融解ウイルスによる p53 発現増強は、膵臓癌腫瘍における ICD や抗 PD-1 抗体の治療効果を増強することが示唆された。OBP-702 と抗 PD-1 抗体の併用による生存率の向上に関する動物実験の検証が今後の課題である。

論文審査結果の要旨

膵臓癌は免疫原性の低い腫瘍のために抗 PD-1 抗体療法に抵抗性を示すが、一方で腫瘍融解ウイルス療法は、免疫原性細胞死 (ICD) を誘導するアプローチとして注目されている。そこで本研究では、様々な膵臓癌細胞株に対して p53 を誘導するテロメラゼ特異的腫瘍融解アデノウイルス (OBP-702) の効果を検証し、p53 関連性のアポトーシスやオートファジーの誘導を介して細胞外への ATP や HMGB-1 の放出を伴う ICD を誘導することを明らかにした。さらにマウスシンジェニックモデルで、OBP-702 は膵臓癌皮下腫瘍において CD8 陽性 T リンパ球の腫瘍内浸潤を促進し、抗 PD-1 抗体との併用でも効果が見られる傾向を明らかにし、有用な免疫療法の可能性を示した。

p53 自体による老化や PD-L1 発現への影響に関して質問があったが、今回は ICD のみを評価しており解析していないという回答であった。ICD の要素として ATP 産生の違いと p53 の相関についての質問に対しては、酸化リン酸化の違いの関与の可能性を考察していた。実験系として免疫の影響を主張するのであれば免疫不全マウスや CD8 陽性 T 細胞を除去するようなモデルでの検証が追加で必要であるというコメントがあった。

本研究は詳細詰められていない部分もあったが、治療効果の乏しい膵癌への新たな免疫療法の可能性を提案している点で重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位をえる資格があると認める。