

氏 名	小松 泰浩
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 6782 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	RNA editing facilitates the enhanced production of neoantigens during the simultaneous administration of oxaliplatin and radiotherapy in colorectal cancer (RNA 編集は、結腸直腸癌においてオキサリプラチン・放射線療法同時投与中にネオアンチゲンの生成増強を促進する)
論文審査委員	教授 平木隆夫 教授 座間味義人 准教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

結腸直腸癌のほとんどの症例はマイクロサテライト安定であり、免疫チェックポイント阻害剤に対する応答率が低い。癌免疫療法を効率化することは喫緊の課題である。この研究では、RNA 編集がアミノ酸配列を変更することによってネオアンチゲンを生成することに注目し、化学放射線療法によって RNA 編集が人為的に誘導され、ネオアンチゲンが生成されるか解析した。臨床検体を解析したところ、化学放射線療法後の結腸直腸癌では、RNA 編集酵素 ADAR1 の発現が高まることによって RNA 編集レベルが上昇した。特にオキサリプラチンを含む化学放射線療法レジメンは、他のレジメンと比較して RNA 編集を効率的に誘導し、ネオアンチゲン候補である Cyclin I の RNA 編集を促進した。以上のことから、オキサリプラチンを含む化学放射線療法レジメンは RNA 編集を介してネオアンチゲンを人為的に生成できることが示され、結腸直腸癌に対する癌免疫療法の効率化に寄与する可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究ではオキサリプラチンと放射線治療により結腸がん細胞株において RNA 編集酵素である ADAR1 の発現が高まり、ネオアンチゲン候補である Cyclin I の RNA 編集レベルが上昇することが示された。またマウスを使った In vivo においても同様の現象が発生することが確認された。更には臨床検体においても同様に CRT により ADAR1 発現が高まっていることが示唆された。すなわち、オキサリプラチンと放射線治療による CRT により、RNA 編集を介してネオアンチゲンの生成を促進できることが示されており、大腸癌に対する癌免疫療法の効果を高める可能性が示唆された。

審査においては、オキサリプラチンと放射線治療によりネオアンチゲン生成が促進する機序、オキサリプラチン以外での抗がん剤ではどういう結果が予想されるか、他の癌腫において同様の結果が得られるのか、今後臨床応用に向けての道筋（追加で検証すべき実験）、臨床応用される際の RT の dose などについて考察がされた。

本研究により、一般的に癌免疫療法が効きにくい cold tumor とされている大腸癌において、癌免疫療法の効果を増強させる方法が提示されており、結腸直腸癌の治療戦略における新たなオプションになりうる可能性が示されており、重要な知見を得たものとして価値のある業績と認める。

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。