

氏 名	梶原 義典
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 6908 号
学位授与の日付	2023 年 9 月 25 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 reducing of myeloid-derived suppressor cells enhances the efficacy of PD-L1 blockade in gemcitabine-resistant pancreatic cancer (腫瘍融解ウイルスによる骨髄由来抑制細胞の減少は、ゲムシタビン耐性膵臓がんにおける PD-L1 阻害の有効性を高める)
論文審査委員	教授 大塚基之 教授 豊岡伸一 教授 渡部昌実

学位論文内容の要旨

ゲムシタビン(GEM)耐性は膵癌患者の予後不良の一因となっている。また、膵癌に対する抗 PD-L1 抗体などの免疫チェックポイント阻害剤の奏効率は限定的であり、これは免疫抑制性腫瘍微小環境との関係が示唆されている。さらに、GEM 耐性膵癌と腫瘍微小環境との関連は未だに不明である。我々は、まず、GEM 耐性膵癌細胞を作成し、さらに、GEM 耐性膵癌が GM-CSF 産生を介して、骨髄由来抑制細胞(MDSC)や制御性 T 細胞(Treg)を腫瘍内に誘導し、免疫抑制性腫瘍微小環境を誘導することを示した。次に、p53 搭載テロメラーゼ特異的腫瘍融解ウイルス(OBP-702)の GEM 耐性膵癌に対する抗腫瘍効果を示し、さらに OBP-702 が MDSC や Treg を減少させることにより、免疫抑制性腫瘍微小環境を改善させることを示した。最後に、OBP-702 と抗 PD-L1 抗体との併用による複合免疫療法において強力な抗腫瘍効果があることを示した。以上より、OBP-702 は抗 PD-L1 抗体との併用において、GEM 耐性膵癌に対し、相乗的な抗腫瘍効果が期待できることが示唆された。

論文審査結果の要旨

ゲムシタビン(GEM)耐性は膵癌患者の予後不良の一因となっている。また、膵癌に対する抗 PD-L1 抗体などの免疫チェックポイント阻害剤の奏効率は限定的であり、これは免疫抑制性腫瘍微小環境との関係が示唆されている。さらに、GEM 耐性膵癌と腫瘍微小環境との関連は未だに不明である。これらの課題を解明するために本研究では、GEM 耐性膵癌細胞を作成し、GEM 耐性膵癌が GM-CSF 産生を介して骨髄由来抑制細胞(MDSC)や制御性 T 細胞(Treg)を腫瘍内に誘導し免疫抑制性腫瘍微小環境を誘導することを示した。次に、p53 搭載テロメラーゼ特異的腫瘍融解ウイルス(OBP-702)の GEM 耐性膵癌に対する抗腫瘍効果を示し、さらに OBP-702 が MDSC や Treg を減少させることにより免疫抑制性腫瘍微小環境を改善させることを示した。最後に、OBP-702 と抗 PD-L1 抗体との併用による複合免疫療法において強力な抗腫瘍効果があることを示している。

委員からは GEM 耐性細胞で PDL1 の発現が増えるのは癌種や使用薬剤に依存しないのか、抗 GM-CSF 抗体の臨床的有用性の有無、GEM 耐性になる機序、ウイルス注入の工夫、耐性株での GM-CSF や PDL1 発現増強の既報の有無、今回得られた知見の p53 依存性の有無、等についての質問が出たが、それぞれ質問の意図に応じて十分な回答をされた。

本研究は、OBP-702 は抗 PD-L1 抗体との併用において、GEM 耐性膵癌に対し相乗的な抗腫瘍効果が期待できることを分子メカニズムも踏まえつつ明示した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）の学位を得る資格があると認める。