

氏名	西山 岳芳
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 7541 号
学位授与の日付	2026年3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	p53-armed oncolytic adenovirus induces apoptosis in pancreatic cancer-associated stellate cells via macropinocytosis (p53 搭載腫瘍溶解アデノウイルスは、マクロピノサイトーシスを介して腫瘍関連膵星細胞にアポトーシスを誘導する)
論文審査委員	教授 阪口政清 教授 渡部昌実 准教授 藤原智洋

学位論文内容の要旨

膵管癌 (PDAC) に関連する膵星細胞 (PSCs) は PDAC 腫瘍の増殖を促進する。PDAC 腫瘍ではマクロピノサイトーシスが方進し、栄養分やウイルスを含む細胞外粒子の取り込みが増加することが知られている。私たちはこれまでに、テロメラゼ特異的腫瘍溶解アデノウイルスである OBP-301 と、p53 を搭載した OBP-702 の PDAC 細胞に対する治療効果を示してきた。しかし、マクロピノサイトーシスが PDAC 関連 PSCs におけるウイルス感受性を高めるかどうかは明らかではなかった。本研究では、PDAC 細胞 (Panc-1、BxPC-3) により活性化された PSCs が、マクロピノサイトーシスの亢進を介して、野生型および腫瘍溶解アデノウイルスに対して高い感受性を示すことを明らかにした。ウイルスの感染性、複製、細胞傷害活性を解析したところ、PDAC 関連 PSCs は対照 PSCs と比較して高いウイルス感受性を示し、この感受性はマクロピノサイトーシスの活性化によって媒介されていた。三次元培養モデルでは、p53 搭載 OBP-702 は非搭載 OBP-301 より強く PDAC 関連 PSCs の生存率を低下させ、これは p53 依存性アポトーシスの誘導を反映していた。さらに、PSCs を腫瘍と共接種すると腫瘍増殖は増強されたが、この効果は腫瘍間質における OBP-702 由来 p53 活性化により抑制された。以上より、OBP-702 は PDAC 関連 PSCs に対し、マクロピノサイトーシス依存的なウイルス取り込みの増強と p53 依存性アポトーシス誘導を介して、効果的に排除し得ることが示された。

論文審査結果の要旨

膵管がん (PDAC) は、多くが線維化を伴うことから治療が難しい、薬剤の到達が妨げられるため、線維化をも標的とした治療法の確立が求められる。PDAC の線維化の起源となる本態は膵星細胞 (PSCs) で、研究者は PSC が PDAC の放出する液性因子によって Cancer-associated stellate cells (CASs) に変化しマクロピノサイトーシスが活発となる現象を見出した。当マクロピノサイトーシスがアデノウイルスの取り込みを加速する新しい知見も得たことから、本研究では、研究者の教室で開発した p53 搭載テロメラゼ特異的腫瘍溶解アデノウイルス OBP-702 による CASs の排除を狙った。研究から、CASs はマクロピノサイトーシスをがん細胞放出液性因子により活発化させることで、OBP-702 の取り込みを加速させることが確認された。その結果、効率よく CASs を排除し、PDAC を退縮させることに成功した。学術的にも臨床的にも意義ある大きな成果である。委員からは、p53 があることによる OBP の効能上昇メカニズムについて、PSCs の間質の割合や他の間質細胞への影響について、マクロピノサイトーシスがどのようにウイルスを取り込むのか、がん細胞はマクロピノサイトーシスでウイルスを取り込まないのか、PSCs では増殖している細胞と増殖していない細胞でウイルスの効能に変化はあるか、CASs を誘導しマクロピノサイトーシスを活発化させるがん細胞から放出される因子は同定できているか、など多く質問があったが、本人の独自知見や知識、そして他からの情報から、自身の考えを的確に話し、説得力を持って回答した。

以上、本研究は PDAC 治療における PSC の標的化について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。