

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

甲	乙	氏 名	谷浦隆仁
学 位 論 文 名		Immunogenic Chemotherapy in Two Mouse Colon Cancer Models	
学位論文審査委員		主 査 副 査 副 査	田村研治 椎名浩昭 平原典幸
<p><b>論文審査の結果の要旨</b></p> <p>免疫チェックポイント阻害薬によるがん免疫療法が注目されている。ある種の抗がん薬は、直接的な殺細胞効果だけでなく、担がん生体の抗がん免疫応答を増強することが知られている。</p> <p>Cyclophosphamide (CP) と 5-fluorouracil (5-FU) は regulatory T cells (Treg) と myeloid-derived suppressor cells (MDSC) をそれぞれ減少させ、免疫応答を誘導しがん細胞死をもたらす。申請者は、大腸がんに対する標準治療の 5-FU/L-OHP に 低用量の CP を組み合わせた 3 剤併用療法の有効性を、2 種類の大腸がんマウスモデル (CT26、MC38) を用いて検証した。CT26 移植 BALB/c マウスに 5-FU/L-OHP and/or CP を腹腔内に投与したところ、CP を加えることによる相乗的抗腫瘍効果を認めた。この効果は BALB/c ノードマウスでは消失することから、宿主の T 細胞に依存することが明らかとなった。治癒したマウスの脾細胞からは CT26 特異的 cytotoxic T lymphocytes (CTLs) の誘導を認めた。一方、MC38 移植 C57BL/6 マウスに同様の 3 剤併用療法を実施したところ、がんの縮小は観察されたが、CP による相乗的抗腫瘍効果や完全退縮を認めず、がん局所での CD8<sup>+</sup> T 細胞の増加もわずかであった。そこで、免疫チェックポイント阻害薬である抗 PD-1 抗体を併用したところ、半分のマウスでがんの完全退縮が観察され、治癒したマウスの脾細胞からは MC38 特異的 CTLs の誘導を認めた。</p> <p>5-FU/L-OHP に低用量の CP を加えた相乗的抗腫瘍効果は、宿主内での CTLs の誘導に起因すること、細胞株の種類によっては抗がん免疫応答を増強するために、さらに免疫チェックポイント阻害薬を併用することが必要なことを明らかにした。がん種を問わず、がん免疫療法と抗がん剤併用における適切な個別化医療につながる優れた研究成果であり、博士 (医学) の学位授与に値すると判断した。</p> <p><b>最終試験又は学力の確認の結果の要旨</b></p> <p>大腸がんマウスモデルを用いて、宿主の免疫応答による抗腫瘍効果を、単なる腫瘍径の測定だけでなく、関連バイオマーカーを測定することにより明らかにした。異なる株における作用機序の違いにも言及した研究であり、臨床応用につながる。博士 (医学) の学位授与に値すると判断した。</p> <p style="text-align: right;">(主査：田村研治)</p> <p>申請者は、大腸がんマウスモデル実験から低濃度 CP を用いた併用化学療法が宿主内での CTLs を誘導し、免疫チェックポイント阻害薬の併用により更なる抗がん免疫応答の増強が期待されることを見出した。本研究は大腸癌の新たな治療戦略を構築する上で重要な知見で博士 (医学) の学位授与に値すると判断した。</p> <p style="text-align: right;">(副査：椎名浩昭)</p> <p>これまで多くの殺細胞性抗癌剤の開発が行われてきたが、高齢化社会において殺細胞性抗癌剤の使用は制限されることが少なくはない。本研究は宿主の免疫応答を利用した新たな癌の治療戦略の一助となる貴重な研究結果であり、博士 (医学) の学位授与に値すると判断した。</p> <p style="text-align: right;">(副査：平原典幸)</p>			