




a 論文審査及び最終試験又は学力確認の結果の要旨

甲・乙	氏名	石 飛 一 成
学 位 論 文 名	A Modulatory Effect of L-Arginine Supplementation on Anticancer Effects of Chemotherapy in Colon Cancer-Bearing Aged Mice	
学位論文審査委員	主 査	石 原 俊 治 
	副 査	山 崎 修 
	副 査	岡 本 貴 行 
論文審査の結果の要旨		
<p>大腸がんに対する標準的抗がん化学治療は、5-fluorouracil (5-FU) と oxaliplatin (L-OHP) を併用する FOLFOX 療法である。申請者らは基礎的な先行研究で、FOLFOX に cyclophosphamide (CP) と抗 PD-1 抗体を併用することによる抗がん効果を報告した。しかし、これまでの抗がん免疫応答の前臨床研究は若年マウスで実施され、多くのがん患者が免疫力の低下した中高年であることを考慮した研究とは言えない。また、担がんは消耗状態であり、抗がん T 細胞の活性化に必要なアミノ酸である L-arginine (LA) の不足も想定される。本研究では、大腸がんを接種した加齢マウス (60-65 週齢) を用いて、抗がん化学療法単独、抗 PD-1 抗体の併用、LA 補充による抗がん効果とその機序を検討した。がん接種モデルに FOLFOX/CP を投与すると、若年マウス (6-7 週齢) での効果と対照的に加齢マウスでは効果を認めなかった。FOLFOX/CP + 抗 PD-1 抗体療法に LA を併用した群の一部のマウスでがんの完全退縮が観察され、がんを拒絶したマウスの脾細胞からがん細胞特異的キラー T 細胞が確認された。さらに、がん抗原ペプチド刺激によるがん特異的 CD8⁺T 細胞の誘導は LA の濃度に依存しており、<i>in vivo</i> 実験においても複合的免疫療法に LA を補充すると、がん局所への CD8⁺T 細胞の浸潤が促進された。以上の結果から、加齢担がん生体では複合的免疫療法の効果が減弱するが、LA の補充は抗がん効果を増強させ、その機序として、がん特異的 CD8⁺T 細胞の誘導とがん局所への浸潤促進が示唆された。</p>		
最終試験又は学力の確認の結果の要旨		
<p>申請者は大腸がん細胞を接種した加齢マウスモデルを用いて、加齢担がん生体では複合的免疫療法の効果が減弱すること、L-arginine の補充はがん特異的 CD8⁺T 細胞の誘導と浸潤促進を介して抗がん作用を増強することを明らかにした。本研究は、大腸がんの治療開発につながる重要な知見であり、関連する知識も豊富であることから学位の授与に値すると判断した。(主査：石原俊治)</p> <p>本研究は加齢と免疫疲弊に目を向けて、加齢マウスモデルにより大腸がんに対する L-arginine の化学免疫療法の効果増強を示した。今後臨床応用への発展が期待される。申請者は質疑応答も適切で、基本的な関連知識も豊富であり、学位授与に値すると判断した。(副査：山崎 修)</p> <p>申請者は、加齢に伴う免疫力の低下に着目し、L-arginine の補充が加齢マウスのがん免疫を増強し、大腸がんに対する複合的免疫療法の効果を高めることを示した。この成果は、基礎と臨床の両面で価値が高い。質疑応答も的確で背景知識も充分であることから、学位の授与に値すると判断した。(副査：岡本貴行)</p>		

(備考) 要旨は、それぞれ 400 字程度とする。