

氏名	金谷 信彦
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 6239 号
学位授与の日付	2020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	Immune Modulation by Telomerase-Specific Oncolytic Adenovirus Synergistically Enhances Antitumor Efficacy with Anti-PD1 Antibody (テロメラーゼ特異的腫瘍融解アデノウイルスによる免疫調節は、抗 PD-1 抗体と組み合わせて抗腫瘍効果を相乗的に増強させる)
論文審査委員	教授 鶴殿平一郎 教授 阪口政清 教授 田端雅弘

#### 学位論文内容の要旨

抗 Programmed death-1 (PD-1)抗体などの免疫チェックポイント阻害剤の奏効率は、いまだ限定的である。我々は、テロメラーゼ特異的腫瘍融解ウイルス、テロメラインシン(OBP-301)を開発し、第1相試験でその安全性を確認した。今回、ファイバー改変したウイルス(OBP-502)が、マウス大腸癌(CT26)、膵臓癌(PAN02)モデルにおいて、免疫原性細胞死(ICD)を誘導し、抗 PD-1 抗体との相乗効果の有無を確認した。まず OBP-502 は、ATP や HMGB1 などの ICD マーカーを誘導し、その結果、腫瘍内リンパ球浸潤(CD8 陽性細胞)を増加、Foxp3 陽性細胞を減少させた。さらに、両側皮下腫瘍(CT26)マウスモデルで、PD-1 抗体との併用療法は、OBP-502 治療側と同様に未治療側の抗腫瘍効果を認め、未治療側で有意に CD8 陽性細胞を増加させた。最後にこの併用療法は、直腸癌肝転移モデルでも同様の効果が確認できた。以上より、テロメラーゼ特異的腫瘍融解ウイルスによる免疫原性細胞死によって、抗 PD-1 抗体との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

テロメラーゼ特異的腫瘍融解ウイルスであるテロメラインシンウイルスはヒト hTERT プロモータ下流にアデノウイルス *E1A* 及び *E1b* をコードしており (OBP-301)、ヒトがん細胞に感染後複製を開始して感染腫瘍細胞のみを特異的に融解死させる。本ウイルスベクターを用いた Phase I 介入試験が既に終了している。

本研究では、RGD ペプチドをコードする遺伝子を OBP-301 の E3 領域に挿入し、新しく OBP-502 を作成した。OBP-502 はインテグリン $\alpha v \beta 5$  を介してマウスがん細胞にも感染する。マウス大腸癌株 CT26 及び膵臓癌株 PAN02 に感染後、アポトーシスの誘導、免疫賦活作用を有すると言われる HMGB1 及び ATP の細胞外放出、T リンパ球遊走因子 CCL5/RANTES、また、PD-L1 分子の細胞膜発現を誘導した。In vivo における治療モデルでは、CD8T 細胞、CD4T 細胞及び CD11c 陽性細胞の腫瘍内浸潤の増加が見られる一方、Foxp3 陽性の Treg の減少が認められた。さらに、抗 PD-1 抗体との併用において優位な相乗効果を有し、アブスコバル効果の誘導も認められた。

委員からは、PD-L1 発現機構および HMGB1 分泌機構等につき質問がなされたが、現時点での検討事項であることも含め、適切に解答する姿勢が認められた。

本研究は、テロメラインシンウイルスによる immunogenic cells death (ICD)誘導と抗 PD-1 抗体が相乗効果を有することを明らかにしたものであり、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。