

氏名 望月 雄介
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 6303 号
学位授与の日付 2021年3月25日
学位授与の要件 医歯薬学総合研究科 機能再生・再建科学専攻
(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 **Telomerase-specific oncolytic immunotherapy for promoting efficacy of PD-1 blockade in osteosarcoma**
(テロメラーゼ特異的腫瘍融解ウイルスが骨肉腫における抗 PD-1 抗体の効果を増強する)

論文審査委員 教授 鶴殿平一郎 教授 西堀正洋 准教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

【目的】テロメラーゼ特異的腫瘍融解ウイルス(OBP-502)が抗腫瘍免疫を活性化して抗 PD-1 抗体の効果を増強する可能性が示唆されている。本研究では、マウス骨肉腫細胞に対する抗 PD-1 抗体と OBP-502 併用での抗腫瘍免疫を評価した。

【方法】2種類のマウス骨肉腫細胞株 (K7M2、NHOS) を用い、OBP-502 の *in vitro* 抗腫瘍効果を XTT アッセイで、ウイルスが誘導する免疫原性細胞死を細胞外分泌型の ATP や high-mobility group box protein B1 (HMGB1) で評価した。K7M2 皮下腫瘍マウスモデルを用いて抗 PD-1 抗体と OBP-502 の抗腫瘍効果を評価し、腫瘍内に浸潤する CD8 陽性 T 細胞を免疫染色で評価した。

【結果】OBP-502 は K7M2 と NHOS 両細胞の生存率を抑制し、K7M2 細胞からの HMGB1 放出や NHOS 細胞からの ATP 分泌を有意に増加させた。OBP-502 を K7M2 腫瘍内に注入すると、腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞数が有意に増加し、抗 PD-1 抗体の抗腫瘍効果を増強した。

【結論】骨肉腫に対し、OBP-502 と抗 PD-1 抗体を用いた複合免疫療法は有望な治療戦略であることが示唆された。

論文審査結果の要旨

骨肉腫は若年層に多い腫瘍であるが、進行期、遠隔転移、化学療法抵抗性のものに対しての新たな治療法が模索されている。本研究では、テロメラーゼ特異的腫瘍溶解ウイルス (OBP-502) と免疫チェックポイント阻害薬抗 PD-1 抗体との併用効果について検討がなされた。

2種類のマウス骨肉腫細胞 K7M2, NHOS に対し、OBP-502 は HMGB-1 放出や ATP 分泌を促進させることから、いわゆる Immunogenic Cell Death (ICD) を誘導することが判明した。また、PD-L1 発現を増強した。さらに、担がんマウスにおいて OBP-502 と抗 PD-1 抗体との併用治療により、固形腫瘍の有意な退縮を認め相乗効果が確認された。腫瘍内浸潤 CD8T リンパ球の有意な増加も認められた。

審査委員からは、PD-L1 発現増強の意義、HMGB-1 放出の詳細等について質問がなされたが、適切に解答する姿勢が見られた。

本研究は、OBP-502 と抗 PD-1 抗体の併用治療により、より強力な腫瘍免疫応答が誘導されることが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。