

氏 名	出宮 光二
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 7180 号
学位授与の日付	2025 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	p53-armed oncolytic virotherapy induces abscopal effect in osteosarcoma by promoting immunogenic cell death (p53 を搭載した腫瘍融解ウイルス療法は免疫原性細胞死を促進することにより骨肉腫にアブスコパル効果を誘導する)
論文審査委員	教授 阪口政清 教授 山元英崇 教授 渡部昌実

学位論文内容の要旨

骨肉腫は小児・AYA 世代に最も多い原発性骨腫瘍であり、抗腫瘍免疫応答が乏しく免疫療法に抵抗性を示す。ウイルス療法は免疫原性細胞死 (ICD) や抗腫瘍免疫を誘導して非治療側腫瘍にアブスコパル効果を示す。我々はこれまで骨肉腫細胞におけるテロメラゼ特異的腫瘍融解アデノウイルス OBP-301 や腫瘍抑制遺伝子 p53 を搭載した OBP-702 の治療効果を明らかにした。今回、化学療法 (Doxorubicin、Cisplatin)、OBP-301、OBP-702 がヒト骨肉腫細胞 (U2OS、MNNG/HOS、SaOS-2) やマウス骨肉腫細胞 (NHOS) に ICD を誘導する治療効果を検討した。OBP-702 は化学療法や OBP-301 よりも強力にヒトおよびマウス骨肉腫細胞に ATP や HMGB1 の分泌を伴う ICD を誘導した。片側皮下 NHOS 腫瘍モデルにおいて、OBP-702 の腫瘍内投与は OBP-301 よりも CD8+ T 細胞の腫瘍内浸潤を増加させ、両側皮下 NHOS 腫瘍モデルでは非治療側腫瘍にアブスコパル効果を誘導した。我々の結果は、OBP-702 が骨肉腫に対して ATP や HMGB1 の分泌を伴う ICD やアブスコパル効果を誘導する有望な抗腫瘍薬であることを示唆する。

論文審査結果の要旨

骨肉腫は抗腫瘍免疫応答に乏しい特性を示す。これを克服する手段は骨肉腫免疫療法に光明をもたらす。研究者は、当課題に対し p53 発現型テロメラゼ特異的腫瘍溶解アデノウイルス (OBP702) が効能を持つものと考え研究を行った。

研究から、OBP702 の投与によって骨肉腫細胞の免疫原性が高まり (ATP や HMGB1 を放出) 効率よく腫瘍退縮を誘導することが明らかとなった。OBP702 は骨肉腫において有効な治療法になる可能性が示唆された。審査委員からは、がん細胞内 p53 の有無や変異の状態による ATP/HMGB1 放出や細胞死の変動は (そのメカニズムについて)、MDM2 の遺伝子増幅は、T-cell の浸潤状態については、CCL5 や CXCL10 と T-cell の関係は、腫瘍の PD-L1 の発現変動は、など多くの質問があったが、研究者のこれまでの独自の研究成果や予備的研究成果、そして論文等収集情報から、すべての質問に説得力をもった説明がなされた。

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。