

氏名	田渕 幹康
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 7181 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 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	Functional remodeling of intraperitoneal macrophages by oncolytic adenovirus restores anti-tumor immunity for peritoneal metastasis of gastric cancer (腫瘍融解アデノウイルスによる腹腔内マクロファージの機能的再構築により、胃癌腹膜播種に対する抗腫瘍免疫が回復する)
--------	--

論文審査委員	教授 荒木元朗	教授 川口綾乃	准教授 内藤宏道
--------	---------	---------	----------

#### 学位論文内容の要旨

腹腔内の腫瘍関連マクロファージ(TAMs)は、抗腫瘍免疫を回避し、胃癌の腹膜播種の促進に関与している。腫瘍溶解性ウイルスは、腫瘍溶解に加えて宿主の抗腫瘍免疫の活性化を誘導することが知られている。本研究では、野生型 p53 を搭載したテロメラーゼ特異的腫瘍溶解アデノウイルス(OBP-702)が、腹腔内マクロファージのリモデリングを誘導し、免疫療法の効果を高めるかどうかを検討した。胃癌腹膜播種患者の臨床検体の免疫染色では、CD163 陽性 TAMs の増加と CD8 陽性リンパ球の減少が観察され、TAMs が抗腫瘍免疫の抑制に関与していることが示唆された。OBP-702 は、ヒトおよびマウス胃癌細胞株において免疫原性細胞死を誘導し、PD-L1 の発現を上昇させた。OBP-702 の腹腔内投与は、腹腔内マクロファージを TAM から炎症促進性表現型に機能的にリモデリングすることにより、CD8 陽性リンパ球の腹腔内への動員を増加させ、その結果、in vivo モデルの腫瘍増殖が有意に抑制された。さらに、OBP-702 の腹腔内投与と抗 PD-1 抗体との併用は、抗腫瘍免疫を増強し、腹膜播種を有するマウスの生存期間を延長した。OBP-702 を用いた腹腔内免疫療法は、直接的な腫瘍溶解に加え、腹腔内マクロファージのリモデリングを介して抗腫瘍免疫を回復させる。これにより、免疫チェックポイント阻害剤との併用により胃癌の腹膜播種を抑制することができる。

#### 論文審査結果の要旨

胃癌の腹腔内播種の予後は悪い。腹腔内腫瘍関連マクロファージ(TAM)は、抗腫瘍免疫を回避し、胃癌(GC)の腹膜転移(PM)の促進に関与している。腫瘍溶解性ウイルスは、腫瘍溶解に加えて宿主の抗腫瘍免疫の活性化を誘導することが知られている。申請者らは、野生型 p53 を搭載したテロメラーゼ特異的オンコロティックアデノウイルス(OBP-702)が、腹腔内マクロファージのリモデリングを惹起し、免疫療法の効果を高めるかどうかを検討した。

胃癌腹膜播種患者の臨床検体の免疫染色では、CD163 陽性 TAMs の増加と CD8 陽性リンパ球の減少が観察され、TAMs が抗腫瘍免疫の抑制に関与していることが示唆された。OBP-702 は、ヒトおよびマウス胃癌細胞株において免疫原性細胞死を誘導し、PD-L1 の発現を上昇させた。OBP-702 の腹腔内投与は、腹腔内マクロファージを TAM から炎症促進性表現型に機能的にリモデリングすることにより、CD8 陽性リンパ球の腹腔内への動員を増加させ、その結果、in vivo モデルの腫瘍増殖が有意に抑制された。さらに、OBP-702 の腹腔内投与と抗 PD-1 抗体との併用は、抗腫瘍免疫を増強し、腹膜播種を有するマウスの生存期間を延長した。OBP-702 を用いた腹腔内免疫療法は、直接的な腫瘍溶解に加え、腹腔内マクロファージのリモデリングを介して抗腫瘍免疫を回復させる。これにより、免疫チェックポイント阻害剤との併用により胃癌の腹膜播種を抑制することができることを示した。

実験および論旨はしっかりしており問題なく、また OBP-702 を用いた腹腔内免疫療法と免疫チェックポイント阻害剤との併用による臨床応用の可能性を示しており、重要な知見を得たものとして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。