

氏名	大谷 朋子
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 7207 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	Dendritic cell maturation is induced by <i>p53</i> -armed oncolytic adenovirus via tumor-derived exosomes enhancing systemic antitumor immunity (樹状細胞の成熟は、腫瘍由来エクソソームを介して <i>p53</i> 搭載腫瘍融解アデノウイルスによって誘導され、全身の抗腫瘍免疫を誘導する)
論文審査委員	教授 鶴殿平一郎 教授 富樫庸介 准教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

樹状細胞(DC)は、がん免疫において極めて重要である。以前、テロメラーゼ特異的腫瘍融解アデノウイルス(OBP-301)と *p53* 搭載 OBP-301(OBP-702)を開発し、これらが全身の抗腫瘍免疫を強力に活性化することを実証した。本研究では、腫瘍由来エクソソームに焦点を当て、OBP-702 による DC 活性化のメカニズムの解明を目的とした。エクソソーム(Exo53、Exo301、Exo702)は、Ad-*p53*、OBP-301、OBP-702 で処理後のヒト、マウスの膵臓癌細胞株(Panc-1、MiaPaCa-2、PAN02)の培養上清から単離した。Panc-1、MiaPaCa-2 由来の Exo702 は、DC の CD86、CD80、CD83、IFN- γ を有意に upregulate した。同様に、PAN02 由来の Exo702 は、マウス骨髄由来 DC の CD86、IFN- γ を upregulate した。この DC の成熟は、エクソソーム放出阻害剤 GW4869 とエクソソームマーカーを標的とする CD63 抗体によって阻害された。OBP-702 を PAN02 皮下腫瘍内に注射すると、リンパ節内の成熟した DC と CD8 陽性 T 細胞が増加し、抗腫瘍効果が長く持続した。結論として、腫瘍由来のエクソソームは、OBP-702 治療後の DC の成熟に重要な役割を果たし、全身の抗腫瘍免疫の活性化に不可欠である。

論文審査結果の要旨

p53 搭載テロメラーゼ特異的腫瘍融解アデノウイルス (OBP702) の腫瘍内投与は、全身の抗腫瘍免疫を強力に活性化する。これは固形腫瘍から分泌されるエクソソームによる樹状細胞 (DC) の活性化が原因となる可能性があり検討を行った。

ヒト又はマウス膵臓がん細胞株に OBP702 を感染し、その培養上清からエクソソームを精製し、これをヒト及びマウスの DC に添加培養したところ DC は活性化された。DC 活性化はエクソソーム阻害剤で消失した。次にマウス膵臓がん細胞株を左右背部に移植し、片方に OBP702 を投与後、当該測のみならず対側の腫瘍も小さくなる事 (アブスコバル効果) を観察した。左右の腫瘍内には CD8T 細胞と DC が多数みられた。

委員からは細かい実験条件や実験結果の解釈などについて多くの質問があったが、適切に回答がなされた。

本研究は、OBP702 による抗腫瘍免疫誘導に際し腫瘍由来のエクソソームが DC を活性化し、CD8T 細胞の活性化・浸潤が誘導される可能性について、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。