HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	BCG菌体成分搭載脂質ナノ粒子を基盤としたがん免疫療法の構築 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	増田, 秀幸
Citation	北海道大学. 博士(臨床薬学) 甲第13776号
Issue Date	2019-09-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/75826
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Hideyuki_MASUDA_review.pdf (審査の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（臨床薬学）　氏　名　　増　田　　秀　幸

	主　査	准教授	山　田　勇　磨
審査担当者	副　査	教　授	菅　原　満
	副　査	教　授	原　島　秀　吉
	副　査	准教授	武　隈　洋
	副　査	助　教	中　村　孝　司

学 位 論 文 題 名

BCG 菌体成分搭載脂質ナノ粒子を基盤としたがん免疫療法の構築

博士学位論文審査等の結果について（報告）

免疫チェックポイント阻害療法の成功はがん治療に革命を起こし、がん免疫療法は最も注目されている分野の１つとなっている。しかしながら、免疫チェックポイント阻害療法の有効性は 20-30％と一部の患者に限られており、免疫チェックポイント阻害療法に対する抵抗性の改善は現在のがん免疫療法における最重要課題である。この抵抗性の原因の１つにがんに対する免疫応答が起こっていない事が挙げられ、免疫を活性化するアジュバントの併用が有用な戦略の１つとされている。

BCG 生菌は表在性膀胱がんに使用されている最も成功しているがん免疫療法であるが、生菌故の高頻度の副作用が深刻な問題となっており、非感染性のアジュバント製剤の開発が望まれている。著者が所属する研究室では、BCG 生菌の免疫活性化中心である細胞壁骨格（BCG cell wall skeleton: BCG-CWS）を非感染性アジュバント成分としてナノ粒子（nanoparticle: NP）に搭載した CWS-NP を開発している。CWS-NP は動物モデルにおいて、膀胱がんに対する強力な抗腫瘍活性を示すことが報告されている。一方で、CWS-NP を膀胱がん治療薬として開発を進めていくためには、膀胱がんの同所移植モデルを用いた評価が重要である。本論文の第１章では、マウス膀胱がん同所移植モデルの構築と CWS-NP の機能評価を行っている。著者はマウス膀胱がん細胞 MB49 をマウス膀胱内に移植し、同所移植モデルを構築した。CWS-NP の機能評価では、CWS-NP を予め MB49 細胞に取り込ませた状態で膀胱内に移植した場合、有意な抗腫瘍活性を示したが、CWS-NP を同所移植モデルの膀胱内に投与する実験系では抗腫瘍活性を得ることができなかった。著者は CWS-NP の膀胱内分布を解析することにより、CWS-NP の膀胱がん細胞への取り込みが不十分であることを見出し、新しい課題をして提示している。CWS-NP による抗腫瘍活性を得ることはできなかったが、CWS-NP の課題や同所移植モデル自体の課題を明らかにしたことは今後の膀胱がん治療薬の開発に大きく貢献できる有益な知見であると評価する。

CWS-NP は BCG 生菌の免疫活性化中心を主成分とした非感染性のアジュバント製剤であり、均一性の高い水性懸濁剤である。そのため、全身投与型アジュバントとして、膀胱がん以外のがん種への応用が可能である。本論文の第２章では、CWS-NP の静脈内投与型のアジュバントとしての有用性を評価し、第３章では CWS-NP の脾臓内分布とがん免疫応答の関連性を調べている。著者はマウス尾静脈から投与した CWS-NP が免疫組織である脾臓において、抗原提示細胞に効率的に取り込まれ、特に最も強力な抗原提示細胞である樹状細胞の 50%以上に取り込まれていることを示した。続いて、オブアルブミン（OVA）をモデル抗原として、抗原特異的な cytotoxic T lymphocyte（CTL）の活性化と E.G7-OVA 腫瘍（リンパ腫皮下移植モデル）に対する抗腫瘍活性を評価した。その結果、CWS-NP を投与することにより、有意な CTL 活性の増強が認められ、強力な予防的抗腫瘍活性を示すことを明らかにしている。さらに、CWS-NP の静脈内投与による毒性も評価しており、安全性

が高いことを示している。これらの成果は、BCG-CWS を静脈内投与型アジュバントとして適用した初めての例であり、非常に高く評価できる研究成果である。また、国際誌に掲載されたことからも、国外での評価も高いと言えるだろう。

続く第 3 章では、CWS-NP が脾臓の抗原提示細胞に効率的に取り込まれていたことから、CWS-NP の脾臓内の分布が CTL 活性に与える影響を調べている。著者はナノ粒子のポリエチレングリコール（PEG）化脂質の含有量を変化させると、樹状細胞と B 細胞へのナノ粒子の取り込み効率が変化することを見い出している。さらに、CTL 活性を評価した結果より、B 細胞が CTL 活性に関与する可能性と樹状細胞に取り込まれた方が CTL 活性の増強に有利であることを明らかにした。これらの発見は、CWS-NP を静脈内投与型アジュバントとして最適化するために有用な知見であると考えられる。著者がこの成果の論文化を進めていると聞いており、重要な成果として発表されることを期待している。

著者は本論文にて、CWS-NP を用いることで BCG 菌体成分の静脈内投与型アジュバントへの応用を世界に先駆けて成功させるというインパクトの高い研究成果を示すとともに、静脈内投与した CWS-NP が誘導するがん免疫応答メカニズムに関する新しい知見を報告している。以上のことから、著者は北海道大学博士（臨床薬学）の学位を授与される資格あるものと認める。