HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	自然免疫応答を利用した新規抗がん免疫誘導法・がん微小環境制御法の開発［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	吉田, 純人
Description	配架番号：2486
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13472号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74756
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Sumito_Yoshida_review.pdf, 審査の要旨

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（医　学）　　氏 名　吉田 純人

	主査　教授	小林 弘一
審査担当者	副査　教授	園下 将大
	副査　教授	田中 伸哉
	副査　准教授	神山 俊哉

学 位 論 文 題 名

自然免疫応答を利用した新規抗がん免疫誘導法・がん微小環境制御法の開発

(Development of novel methods to induce antitumor immunity and regulate tumor microenvironment secondary to innate immune response)

本研究は新規がん免疫療法の可能性をマウスモデルで評価したものである。第一章ではTLR3 リガンドと放射線を併用した、抗原投与不要の CTL プライミング誘導法が検討された。第二章では TLR2 リガンドと L-ergothioneine (EGT)の併用で達成される、がん微小環境のマクロファージ機能制御について研究が遂行された。

審査にあたり、副査の園下教授から抗原性に関する質問が行われた。第一章の研究がモデル抗原 OVA を発現した腫瘍細胞を使用していたため、実際の変異タンパク質でも同様に免疫誘導が達成されるのか質問がされた。申請者は、モデル抗原を発現しないがん細胞でも TLR3 リガンドを併用することで放射線治療効果が増強される基礎検討結果を得ていることから、モデル抗原が無い場合でも本手法が達成される可能性が高いと回答した。この点を踏まえ、審査員一同からどのような構造の内因性がん抗原が本手法で CTL 活性化に使用されるのか、将来的に詳細な解析を実施すべきとのコメントがされた。

続いて副査の神山准教授から、第一章の研究について実臨床への応用性に関する指摘がされた。本手法では放射線を 1 回で 15 Gy 照射するモデルを使用しているが、これは総量では臨床での使用量より低く、どうしてこの線量を選択したのか、線量や併用のタイミングで CTL プライミングが影響を受けるのか知りたいとのコメントがあった。それに対して申請者は、線量決定は先行研究を参考に、LLC-OVA 腫瘍に 15 Gy 単回照射で増殖抑制を誘導するモデルが確立されていたため、その実験系を応用した旨を伝えた。また、用量を増やす、さらには実臨床に近い放射線の分割照射モデルを用いて、発表したデータと同様に TLR3 リガンドの併用で CTL プライミングを誘導できるかは今後の検討課題であると回答した。

続いて副査の田中教授から、マウスモデルの改良と病理組織検査の必要性が指摘された。近年はより患者に近いモデルの構築が求められており、皮下に異所性腫瘍を形成するのではなく、同所性のがん移植モデルを構築すべきとのコメントがされた。さらに治療実施後に腫瘍内に壊死が生じているのか等、病理組織解析の観点からも治療効果を裏付けるデータを提出すべきとの意見も出された。田中教授はさらに申請者に対して、近年優れた免疫療法が誕生しているにもかかわらず、新規治療手段を探索する意義があるのかとの質問をした。それに対して申請者は PD-1/L1 に代表される既存の免疫療法だけでは必ずしも抗腫瘍免疫を達成するための要件を満たすことはできず、すべての患者に免疫監視機構の利点を付与するには、できるだけ多くの手法を確立し、後に患者に適した治療法を適用していく必要があるという展望を示した。また、その際に免疫細胞の浸潤に代表される腫瘍内病理所見を活用して、CTL 応答の有無等から層別化を図るべきとの回答も行った。

最後に主査の小林教授から、第二章の研究について、腫瘍内マクロファージを中心に微小環境の解析を行っているが、その他の免疫抑制性細胞についてもその存在割合などの評価をしているか質問がされた。それに対して、申請者は制御性 T 細胞についてはその数は減らないが、腫瘍内マクロファージと単球性ミエロイド抑制細胞は EGT を併用することで単に TLR リガンドを投与するよりもその数が減少する旨を答えた。それに対して、小林教授は肺がんでは腫瘍内の IFN-γ+ CD8+細胞と Treg またはマクロファージの比率値はがんの増殖抑制と強く相関する指標として報告されているため、本研究のデータもそのような記述方法にして、より医学的に意義のあるパラメーターとして発表することを提案した。さらに学位論文に対するコメントとして、自然免疫アジュバントの BCG ワクチンから連なる歴史とさらに今後の発展性を踏まえて論文を記載すべきとのコメントがなされた。

本論文は自然免疫応答を軸に新規がん免疫療法を探索した研究であり、実臨床への発展性を高度に有するものである。がん免疫療法に新たな治療法の可能性を付け加えた点において高く評価され、今後の研究の発展が期待される。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。