



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	腫瘍溶解性ウイルスと抗PD-1抗体の併用療法のマウスメラノーマモデルにおける検証 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	佐々木, 雄輝
Description	配架番号 : 2901
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16409号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95401
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SASAKI_Yuki_review.pdf, 審査の要旨



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 佐々木 雄輝

	主査	教授	田中 伸哉
審査担当者	副査	准教授	橋本 茂
	副査	教授	青山 英史

学 位 論 文 題 名

腫瘍溶解性ウイルスと抗 PD-1 抗体の併用療法のマウスメラノーマモデルにおける検証
(Studies on oncolytic virus and anti-programmed cell death protein 1 antibody
combination therapy in a murine melanoma model)

本研究は、腫瘍溶解性ウイルスと抗 PD-1 抗体の併用療法による相乗的な免疫賦活化効果を、リンパ系の観点からマウスメラノーマモデルを用いて検証したものである。この中で申請者は、腫瘍溶解性ウイルス Canerpaturev (C-REV) と抗 PD-1 抗体の併用療法が、原発腫瘍の増大、リンパ節転移、肺転移を抑制し、リンパ節におけるリンパ球量を増加させ、リンパ節を腫大させることを示した。また、併用療法は C-REV 単独よりも強くリンパ節および脾臓における B 細胞、CD4⁺ヘルパー T 細胞、エフェクターメモリー T 細胞の割合を増加させ、リンパ節においては Th2 サイトカインである *IL-4* の遺伝子発現を増加させることを示した。これらの知見から、C-REV と抗 PD-1 抗体の併用療法が、リンパ組織においてナイーブ T 細胞の活性化および CD4⁺ヘルパー T 細胞の増加と Th2 方向への分化を誘導し、B 細胞の活性化によって液性免疫を増強することで適応免疫に影響を与え、全身性の抗腫瘍免疫の賦活化と免疫記憶の形成に寄与している可能性を示した。

審査にあたり、まず副査の橋本准教授より C-REV を選択した理由について質問があり、申請者は HSV-1 が腫瘍溶解性ウイルスとして広く使用されておりエビデンスが多く、さらに C-REV は自然変異クローンであり追加遺伝子による修飾の影響がないことが選択理由であると回答した。さらに、C-REV が腫瘍以外の細胞にも感染するののかという質問に対して、ウイルスの接着に必要な受容体を発現している細胞であれば感染し得ると回答した。腫瘍体積の推移を表したグラフにおいて、薬剤投与開始時にすでに各群の腫瘍体積に差があることから、条件を揃えたほうがよいとの指摘があった。リンパ節および肺の *Tyrrp-1* 発現を表したグラフにおいても、原発腫瘍の大きさの差が *Tyrrp-1* 発現の差に影響

を与えている可能性が考えられるため、転移の条件を揃えた上で、薬剤投与を行って解析を行ったほうがよりインパクトのある内容になるとの指摘があった。また、肺の *Tytp-1* 発現を表したグラフにおいて、肺転移をきたしていないことを示すためにはネガティブコントロールを設定すべきとの指摘があった。リンパ節における Th1/Th2 サイトカインの遺伝子発現からリンパ球の機能変化を解析しているが、これに関してもフローサイトメトリーで population の解析をすべきとの指摘があった。最後に、TDLN のリンパ球含有量を示したグラフがスライドと異なっている点については、申請者もこれを認識しており、図を訂正するとの回答があった。

次に、副査の青山教授より、がんには薬物や放射線によって腫瘍表面での PD-L1 の発現が増え、免疫回避が進む特性があるが、C-REV の投与や手術操作によってそういった現象は起こるのかという質問があり、申請者はその点については解析しておらず、過去にも報告はないため、今後検証が必要であると回答した。また、4 週目時点での肺転移を抑制したという結果に関して、腫瘍が全身に広がっていない状態であれば併用療法が転移の抑制に働くが、広がった状態では Indirect な効果のみでは不十分であるという解釈でよいのかという質問があり、申請者は第 3 相臨床試験の結果も併せ、そのように解釈していると回答した。加えて、第 3 相臨床試験では薬の刺激が足りなかったという仮説から、C-REV を複数箇所投与した上で抗 PD-1 抗体を投与すれば、さらに抗腫瘍効果を発揮できる可能性があること、C-REV 以外にも放射線照射や他の薬物による刺激でも免疫を活性化できる可能性について指摘があった。それに関連して、他の薬物の併用療法による転移抑制に対する相乗効果があるのかという質問があり、申請者はメラノーマに対するネオアジュバント治療は海外でも研究段階でありデータがない可能性が考えられるが、すぐには回答できないとの回答があった。最後に、考察のスライドにおいて PD-L1 発現に関して誤記載の指摘があった。

最後に主査の田中教授より、腫瘍溶解性ウイルスについて現在の臨床での使用状況に関して質問があり、申請者は本邦では膠芽腫に対してデリタクトが販売されているが、メラノーマに対しては未承認であり、C-REV は乳がんや膵癌など様々な癌種に対して有効性を示す研究は行われてきたものの、承認には至らなかったとの回答があった。次に、腫瘍の組織像に関して、申請者より本研究では腫瘍本体の組織所見については解析を行っていないとの説明があったが、CD8 染色などが抗腫瘍効果に関する有用なデータになるとの指摘があった。また、観察期間内でのマウスの体重の推移も、併用療法の副作用や有効性に関する良いデータになり得るとの指摘があった。最後に、B 細胞が増加しているデータに関して、腫瘍特異的抗体の解析を行っているかという質問があり、申請者はその点は解析していないが、T 細胞や B 細胞における特異的抗体の増加は今後検証したいと回答した。

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。