

[課程－ 2 ]

審査の結果の要旨

氏名 山田 友春

本研究は、がん治療用ウイルス G47Δ を用い、肝細胞癌・膵癌への新規治療法を検討したものである。今後 G47Δ の臨床応用を検討するにあたり、まず肝細胞癌・膵癌細胞株を使用し G47Δ の有用性を検討した。また、肝細胞癌の標準治療法であるラジオ波焼灼術(RFA)と併用療法を行い、下記の結果を得ている。

1. ヒト肝細胞癌細胞株(Hep3B、SNU-398、HuH-7、HepG2、PLC/PRF/5)、マウス肝細胞癌細胞株(Hepa1-6)、ヒト膵癌細胞株(Panc1、Capan-2、BxPC-3)において、G47Δ は *in vitro* で有効な感染性、殺細胞効果、ウイルス複製を認めた。ヒト膵癌細胞株(Capan-1)では有効性を認めなかった。

2. ノードマウスを用いた皮下腫瘍モデルにおいて、Hep3B、HepG2、Panc1、BxPC-3 で作成した皮下腫瘍に対し G47Δ は有意な腫瘍増大抑制効果を示した。また Hep3B、BxPC-3-Red-Fluc で作成した同所モデルにおいて、G47Δ 治療群は有意な全生存率の延長を認めた。

3. マウス神経芽細胞腫株 Neuro2a と同系の A/J マウスを使用した両側皮下腫瘍モデルにおいて、G47Δ と RFA の併用療法は単独治療と比較し、有意に対側腫瘍の増大を抑制した。また、フローサイトメトリーを使用した免疫学的評価では、対側腫瘍において有意に CD8<sup>+</sup>T 細胞の割合が増加し、CD8<sup>+</sup>T 細胞の depletion で併用療法の抗腫瘍効果は完全に消失した。

4. 腫瘍 rechallenge 実験において、併用療法は RFA 単独治療と比較し有意に腫瘍生着を抑制し、ELISpot assay で IFN-γ の spot 数が併用療法群で有意に増加したことから、G47Δ による腫瘍特異的な抗腫瘍免疫が腫瘍生着を抑制した可能性が考えられた。

5. 両側皮下腫瘍モデルにおいて、少量の抗 PD-L1 抗体単独治療群は有意な腫瘍増大抑制効果認めなかったが、G47Δ+RFA+抗 PD-L1 抗体治療群では G47Δ+RFA 治療群と比較し有意に対側腫瘍の増大抑制を認めた。G47Δ+RFA 治療で対側腫瘍に CD8<sup>+</sup>T 細胞がより浸潤することで、免疫チェックポイント阻害剤の奏効性が改善した可能性が考えられた。

以上、本論文は G47Δ の肝細胞癌・膵癌への有用性を明らかにし、さらに RFA との併用療法では CD8<sup>+</sup>T 細胞を介した抗腫瘍免疫により、未治療部位の腫瘍の増大を抑制することを明らかにした。また、併用療法では腫瘍の再発やチェックポイント阻害剤の奏効性を改善する可能性が示された。肝細胞癌・膵癌に対する今後の G47Δ の臨床応用の礎となる本研究は、学位の授与に値するものと考えられる。