

## 審査の結果の要旨

氏名菅原弘太郎

本研究は上部消化管癌、特に難治性であるスキルス胃癌と食道扁平上皮癌に対する新たな治療戦略を構築すべく、複数の腫瘍マウスモデルを用いて第三世代がん治療用ヘルペスウイルス（G47Δ）の治療効果を検討し、下記の結果を得ている。

1. 複数のヒト胃癌細胞株に対して *in vitro* にて G47Δ は十分な感染能、複製能、殺細胞能を示し、*in vivo* においても G47Δ の腫瘍内投与は腫瘍増大を顕著に抑制した。スキルス胃癌同所腫瘍モデルに対する G47Δ の腫瘍内投与は腫瘍増大を有意に抑制し、生存期間を延長させた。さらにスキルス胃癌腹膜播種モデルに対して G47Δ を腹腔内投与すると、G47Δ は選択的に腹腔内腫瘍にて複製し、腫瘍進行を有意に抑制、生存期間を延長させた。G47Δ 投与により腫瘍内において NK 細胞と M1 macrophage が有意に増加する一方で M2 macrophage は顕著に減少し、M1/M2 比は有意に上昇していた。
2. 食道扁平上皮癌皮下腫瘍モデルにおいて G47Δ 投与は腫瘍増大を有意に抑制した。AKR 皮下腫瘍モデルに対して G47Δ と抗 CTLA-4 抗体の併用療法は単剤療法と比べて顕著に腫瘍増大を抑制し、半数以上（5/8 匹）の個体にて治癒を達成、生存期間を有意に延長させた。G47Δ と抗 CTLA-4 抗体の併用群においては CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> 細胞の有意な上昇に加え、CD4<sup>+</sup> 細胞における制御性 T 細胞（Treg）の割合の顕著な減少を認め、結果として CD8<sup>+</sup>/Treg 比が顕著に上昇していた。また併用群においては多くの腫瘍内免疫関連 mRNA 発現が変動しており、特に炎症（*Ccl5*, *Il1a*, *Il1b*）、一般リンパ球（*Cd4*, *Cd8a*）に関連する mRNA 発現が著明に上昇していた。AKR 細胞に反応する IFN- $\gamma$  の spot 数は併用治療群において他群よりも有意に多く、さらに併用療法において治癒した個体においては AKR 細胞生着を全例において拒絶した。CD8<sup>+</sup>細胞の depletion では併用療法の治療効果が減弱したものの部分的に残存していた一方で、CD4<sup>+</sup>細胞の depletion により併用療法の治療効果は完全に消失した。

以上、本論文は G47Δ がヒト進行胃癌の臨床的特徴を有するマウスモデルにおいて高い治療効果を有し、腹膜播種を有するような胃癌に対しても腫瘍内投与・腹腔内投与と共に有用なアプローチであることを明らかにした。さらに G47Δ と抗 CTLA-4 抗体の併用療法は相乗的に腫瘍内免疫学的微小環境を改善、抗腫瘍免疫を増強し、優れた抗腫瘍効果を発揮するため食道扁平上皮癌を含めた固形癌の新たな治療戦略として非常に有望であることも明らかとなった。これらの結果は上部消化管癌の治療成績向上につながる有意義な検討であると考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。