

# 論文審査の結果の要旨

氏名 庄司 紘一郎

本論文は、組換え麻疹ウイルス(rMV-SLAMblind)がイヌの乳がん細胞株に対して抗腫瘍効果に示すかについて検討を行った。この rMV-SLAMblind は麻疹ウイルスのレセプターの一つであり、近年ヒトの乳がん等で発現が上昇している事が報告されている Nectin-4 を介して感染する。この rMV-SLAMblind はレセプターとしてイヌ Nectin-4 もレセプターとして利用でき、細胞に感染する事が示された。また、イヌ乳がん細胞株 9 株中 4 株において Nectin-4 の発現が認められた事から、rMV-SLAMblind が Nectin-4 陽性イヌ乳がん細胞株に対して細胞傷害性を示すかについて、*in vitro* および Xenograft model を用いて検討を行った。その結果、rMV-SLAMblind はイヌ Nectin-4 の発現依存的に細胞を傷害し、Nectin-4 発現乳がん細胞株に対して *in vitro* および xenograft model において細胞傷害性を示した。さらに動物病院で切除された乳がん組織から作製した初代培養乳がん細胞に対しても感染し、傷害する事を観察した。これらの結果から、rMV-SLAMblind がイヌ乳がんに対する新たな治療法と期待できる事を示した。

次にこのイヌ Nectin-4 の発現がイヌの乳腺腫瘍のうちどれくらいの割合を占めるかについて免疫染色をもちいて検討を行った。その結果、イヌ乳腺腫瘍全体の約半数に発現していることを明らかにした。興味深い点は、良性腫瘍に比べ悪性腫瘍ではその割合が高くなっており、Nectin-4 が悪性度の高い腫瘍に発現している可能性について示唆している。これは Nectin-4 を標的としている rMV-SLAMblind 療法がより悪性度の高い腫瘍に対する新たな治療法となる事を示している。

さらに臨床試験に向けてウイルスのトロピズムを明らかにする為にイヌにおける Nectin-4 の発現解析を行った。その結果、一部の上皮系組織において発現が見られる事を明らかにした。今後これらの結果をもとに、ウイルス動態の解析が期待される。

以上より、本論文では現在メス犬の腫瘍な死亡要因であるイヌの乳がんに対して有効な治療法となること示したものであり、獣医学的に重要な成果である。また、ヒトの乳がん治療法の開発研究における動物実験は免疫不全マウスを用いた xenograft model が用いられており、免疫の影響が解析できない。これに対して、本成果は rMV-SLAMblind の免疫をもつ自家乳がん症例への投与の影響を検討できる事につながり、ヒトの前臨床研究にも重要な知見を与えると考えられ、その意義は高い。

なお、本論文の一部に米田美佐子、藤幸知子、雨貝陽介、松田浩珍、田中あかね、松田

彬、荻原喜久美、納谷裕子、池田房子、佐藤宏樹、甲斐知恵子との共同研究を含んでいるが、論文提出者が主体となって分析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士(医科学)の学位を授与できると認める。

以上 1,286 字