

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 宮嶋 則行

論 文 題 目

S-1 facilitates canerpaturev (C-REV)-induced antitumor efficacy in a triple-negative breast cancer model


(S-1 はトリプルネガティブ乳癌モデルにおいて canerpaturev (C-REV) による抗腫瘍効果を促進する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員 木 村 宏 

名古屋大学教授

委員 久 場 博 司 

名古屋大学教授

委員 日 比 吳 晴 

名古屋大学教授

指導教授 小 寺 泰 弘 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、悪性度が高く治療に難渋するトリプルネガティブ乳癌 (TNBC) に対して、腫瘍溶解性 1 型単純ヘルペスウイルスの変異株 Canerpaturev (C-REV) とフッ化ピリミジン系抗癌剤 S-1 の併用効果をマウス TNBC 細胞株である 4T1 の両側腫瘍モデルを用いて確認した。S-1 は骨髄由来抑制細胞(MDSC)を減少させた。C-REV は単独および S-1 との併用で、CD8⁺ T 細胞の腫瘍浸潤を増加させインターフェロン γ (IFN γ) の産生を有意に増加させた。これらのことから、S-1 が腫瘍の MDSC を阻害し、C-REV が CD8⁺ T 細胞を腫瘍に誘導することにより、活性化した CD8⁺ T 細胞が TNBC の増殖を抑制することを明らかにした。C-REV と S-1 の併用は、TNBC に対する新しい治療戦略となることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 腫瘍では Ras 経路が活性化していることが報告されている。Ras 活性化は下流のウイルス増殖を抑制するプロテインキナーゼ R (PKR) を阻害する。腫瘍では PKR が不活化されていることから C-REV は増殖することが可能であるが、PKR が不活化されていない正常細胞では増殖できない。このことが C-REV の腫瘍選択性に関与していると考えられる。
2. C-REV が腫瘍を溶解すると腫瘍関連抗原が放出され、それを樹状細胞が貪食すると所属リンパ節に移動して CD8⁺ T 細胞に提示する。抗原提示を受けた CD8⁺ T 細胞は活性化して腫瘍に浸潤すると考えられる。さらに CD8⁺ T 細胞の IFN γ 産生の増加が認められたため、腫瘍浸潤 CD8⁺ T 細胞は抗腫瘍効果を有することが確認された。
3. C-REV の腫瘍内投与を施行したが、その理由として、複数回の静脈内投与では抗 HSV-1 抗体により C-REV が失活することが考えられた。

本研究は、TNBC に対する新しい治療法を確立する上で、重要な知見を提出した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	宮 嶋 則 行
試験担当者	主査	木村 宏	副査 ₁	久場 博司
	副査 ₂	日比 吳晴	指導教授	小寺 泰弘
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Canerpaturevの腫瘍選択性について 2. 腫瘍浸潤T細胞の機能性について 3. Canerpaturevの投与方法について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、移植・内分泌外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				