

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 Ibrahim Ragab Nassr Eissa

論 文 題 目

Oncolytic herpes simplex virus HF10 (canerpatrev, C-REV) promotes accumulation of CD8⁺PD-1⁻ tumor-infiltrating T cells in PD-L1-enriched tumor microenvironment

(腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス HF10 (canerpatrev、C-REV) は、PD-L1 発現が高い腫瘍微小環境下において CD8⁺PD-1⁻T 細胞の腫瘍への浸潤を促進する)

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

河 川 尚 嘉 

名古屋大学教授

委員

安 藤 雄 一 

名古屋大学特命教授

指導教員

伊 藤 正 一 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

腫瘍溶解性ウイルス Canerpatrev (C-REV) 治療により、腫瘍および抗原提示細胞における PD-L1 発現増加ならびに発現持続を誘導したにもかかわらず、腫瘍増殖を抑制したことを確認した。対象群では CD8⁺ PD-1^{high} T 細胞が腫瘍に浸潤していたが、C-REV 処理により、腫瘍内の活性化 CD8⁺PD-1⁺ T 細胞が増加することを観察した。さらに、C-REV 処理による PD-1 発現の低下は、腫瘍でのみ認められたが、脾臓、腫瘍所属リンパ節、および血液中では CD8⁺ T 細胞は PD-1 陰性であった。CD8⁺PD-1⁺ T 細胞の腫瘍への浸潤により、PD-L1 が豊富な腫瘍微小環境に関係なく、腫瘍溶解性ウイルスが抗腫瘍免疫応答を誘導するメカニズムを明らかにした。

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) 活性を阻害する。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だが、PKR が不活化されていない正常細胞では増殖が困難である。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. 腫瘍への CD8⁺ T 細胞浸潤および CD8⁺ T 細胞の活性化は、腫瘍溶解性ウイルスの抗腫瘍効果にとって重要と考えられている。しかし、この T 細胞の活性化は、腫瘍が発現する PD-L1 との相互作用によって抑制される。C-REV は、CD8⁺ T 細胞の腫瘍への浸潤を促進し、*in vivo* で腫瘍と抗原提示細胞の PD-L1 発現を促進させた。一方、ほとんどの CD8⁺ T 細胞は C-REV 投与後では PD-1 陰性であり、腫瘍浸潤性 CD8⁺PD-1⁺ T 細胞は治療後も持続した。腫瘍における CD8⁺PD-1⁺ T 細胞の出現は、C-REV による腫瘍微小環境のリモデリングに起因する可能性を示唆している。

3. C-REV は、HSV-1 株 HF から分離された。C-REV は、大多数の腫瘍溶解性ウイルスと異なり、フレームシフト変異を伴う非操作の欠失と挿入を伴う独特のゲノム構造を持ち、遺伝子レベルでは、UL43、UL49.5、UL55、UL56、および LAT の発現を欠き、UL53 および UL54 を過剰発現している。UL56 は神経細胞において細胞内物質輸送を担う KIF1A と結合することから、UL56 が欠損している C-REV は神経浸潤性が低下する。C-REV は、中枢神経系に侵入できないため、末梢組織や臓器に接種してもマウスに神経学的症状を引き起こさない。

本研究は、腫瘍溶解性ウイルスと免疫チェックポイント阻害剤を併用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	Ibrahim Ragab Nassr Eissa
試験担当者	主査	木村 宏	副査 ₁	西川 博 義
	副査 ₂	安藤 雄一	指導教員	中山 三郎
(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. Canerpaturev処理による腫瘍微小環境の変化について 3. Canerpaturevの神経細胞に対する毒性について <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、消化器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>				