

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 滝 俊一

論 文 題 目

Spatiotemporal depletion of tumor-associated immune checkpoint PD-L1 with near-infrared photoimmunotherapy promotes antitumor immunity

(近赤外線光免疫療法で腫瘍関連免疫チェックポイント PD-L1 を時空間的に減少させると抗腫瘍免疫が促進される)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 高橋 義行
名古屋大学教授

委員 西川 博嘉
名古屋大学教授

委員 粕谷 英樹
名古屋大学教授

指導教授 石井 誠

論文審査の結果の要旨

今回の研究は、PD-L1 を標的とした近赤外光線免疫療法 (Near Infrared Photoimmunotherapy ; NIR-PIT) の治療効果を検討しており、抗 PD-L1 抗体と NIR-PIT を組み合わせることによって、様々な固形腫瘍に対する新規の治療法の開発を目指したものである。本研究では、*in vitro* における PD-L1 を標的とした NIR-PIT の効果を死細胞染色およびルシフェラーゼ活性を用いて測定し、*in vivo* モデルでは C57BL/6 マウスを用い、皮下腫瘍移植モデルを作成して NIR-PIT の効果を評価した。*in vitro*、*in vivo* とも複数の臓器由来の腫瘍に対し効果が得られ、*in vivo* モデルにおいては、照射を行った腫瘍のみならず、遠隔腫瘍にも縮小効果が見られた。これらによって、PD-L1 を標的とした NIR-PIT が臓器横断的に使用でき、かつ遠隔転移を持つ腫瘍に対しても有望な新規の治療になりう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. 近赤外光線免疫療法は光の照射範囲にのみ治療効果をもたらすが、深部の腫瘍に対する治療のためのデバイスとして、経気管支鏡的照射、経カテーテル的照射、経ドレーン胸壁照射などが検討され、すでに一部は先進医療として用いられており、表層の腫瘍以外に対しても応用が可能である。
2. 本研究においては、*in vivo* での近赤外光線免疫療法によって照射を受けた腫瘍内で CD8(+) T 細胞、NK 細胞の活性化が確認され、高い腫瘍縮小効果が得られた。PD-L1 を標的とした近赤外光線免疫療法によって、PD-L1 を発現している局所の抗原提示細胞が傷害を受け、抗腫瘍効果の減弱につながる可能性があるものの、その影響は限定的であったと考えられる。腫瘍内の MDSC の減少、DAMPs の放出など、それ以外の機序によって CD8(+) T 細胞、NK 細胞の活性化が起こり抗腫瘍効果につながっていると考えられる。
3. 従来報告されてきた近赤外光線免疫療法では、特定の抗原を発現している腫瘍のみを標的としており、また近赤外光線照射部位のみで治療効果が得られる。今回標的とした PD-L1 は各臓器の腫瘍に発現していることが知られており、PD-L1 を標的とした近赤外光線免疫療法は、臓器横断的に使用できると考えられる。また、本研究においては、照射を行った部位以外の腫瘍にも治療効果が得られており、一部の腫瘍に対して照射を行うことができれば、全身性の治療効果も期待できると考えられる。

本研究は、PD-L1 を標的とする近赤外光線免疫療法の基礎的な知見を提供した。

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	滝 俊一
試験担当者	主査 高橋 義行		副査 ₁ 西川 博嘉	
	副査 ₂ 粕谷 英樹		指導教授 石井 誠	
(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. 近赤外線免疫療法の治療効果の及ぶ範囲について2. PD-L1を標的とした近赤外線免疫療法による腫瘍微小環境の変化について3. 従来近赤外線免疫療法との違いについて <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、呼吸器内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>				