

## 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 Mohamed Abdelmoneim Ahmed Ali Mohamed

論 文 題 目

Metformin enhances the antitumor activity of oncolytic herpes simplex virus HF10 (canerpaturev) in a pancreatic cell cancer subcutaneous model

(メトホルミンは、膵臓細胞癌皮下モデルにおける腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス HF10 (canerpaturev) の抗腫瘍活性を増強します)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

西川 博嘉

名古屋大学教授

委員

勝野 雅央

名古屋大学教授

委員

榎本 篤

名古屋大学特命教授

指導教員

中山 吾郎

## 論文審査の結果の要旨

今回、マウス膵臓癌担癌マウスを用いて腫瘍溶解性ウイルス Canerpaturev (C-REV) とメトホルミン併用試験を行い、相乗的に抗腫瘍効果が増強することを確認した。併用による相乗効果の機序を確かめるため、*in vitro* においてマウス膵臓癌細胞株に C-REV とメトホルミンを同時添加し殺細胞効果を検討したが *in vivo* において確認された相乗的な殺細胞効果は認められなかった。一方 *in vivo* においては C-REV とメトホルミンの併用により、腫瘍において CD44<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>PD1<sup>+</sup> T 細胞の腫瘍内浸潤の増加、CD103<sup>+</sup>KLRG-1<sup>+</sup>制御性 T 細胞の減少、ならびに腫瘍内および腫瘍所属リンパ節での標準型 1 型樹状細胞の増加を認めた。この結果は C-REV とメトホルミンの併用効果が免疫細胞を介して腫瘍免疫を調節する可能性を示唆した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. T 細胞の活性化後、CD44 や PD-1 等の活性化マーカーの発現上昇が報告されている。今回のモデルにおいて治療 7 日後に CD44<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>PD1<sup>+</sup> T 細胞の腫瘍内浸潤が認められた。治療直後は活性化した T 細胞は活性化マーカーを発現するが、T 細胞増殖、T 細胞の腫瘍内浸潤の過程で CD44 の発現が維持され PD-1 の発現が低下したと考えられる。
2. メトホルミン処理によりメモリー T 細胞の増加が報告されている。メモリー T 細胞について詳細な検討はされていない。しかし近年、メトホルミンが NRF2 を介した mTORC1 活性化により T 細胞の増殖を促進し、T 細胞膜上の GLUT-1 発現上昇によって解糖系を向上させ IFN $\gamma$  産生を増加することが報告されていることから、メトホルミンによる T 細胞機能向上が抗腫瘍効果の増強に関与していると考えられる。
3. 免疫療法において自己免疫疾患等の免疫関連副作用 (irAEs) が報告されている。C-REV は低毒性ウイルスで前臨床および臨床試験で安全性が確認されている。従って、C-REV は腫瘍に対する免疫を誘発するが、免疫チェックポイント阻害剤等が誘導する irAEs を起こす可能性は低いと考えられる。
4. マウスモデルと癌患者の腫瘍微小環境が異なるという報告がある。一方で C-REV 投与によるマウスならびに癌患者の腫瘍に T 細胞が増加することも報告されている。このことから両モデルにおける抗腫瘍効果の発現機序は類似しているものと考えられる。

本研究は、腫瘍溶解性ウイルスとメトホルミン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	Mohamed Abdelmoneim Ahmed Ali Mohamed
試験担当者	主査	西川 博嘉	副査 <sub>1</sub>	勝野 雅央
	副査 <sub>2</sub>	榎本 篤	指導教員	中山 吾郎
(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"><li>1. 治療後のT細胞の活性化マーカーの発現について</li><li>2. メトホルミンのT細胞への作用機序について</li><li>3. 免疫関連副作用の発現の可能性について</li><li>4. マウスモデルと顔患者の腫瘍微小環境の違いについて</li></ol> <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>				