

## 学位論文審査結果の要旨

所 属	甲 三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 病態解明医学講座 遺伝子・免疫細胞治療学分野	氏 名	石原 幹也
審 査 委 員	主 査	片山 直之	
	副 査	水谷 仁	
	副 査	野阪 哲哉	
<p>(学位論文審査結果の要旨)</p> <p><b>Systemic CD8<sup>+</sup> T Cell-mediated Tumoricidal Effects by Intratumoral Treatment of Oncolytic Herpes Simplex Virus with the Agonistic Monoclonal Antibody for Murine Glucocorticoid-induced Tumor Necrosis Factor Receptor</b></p> <p>著者らは論文において下記の内容を述べている。</p> <p>免疫調整因子を併用したウイルス腫瘍溶解療法は新規の非侵襲性ながん治療である。本研究において、我々はヘルペス単純ウイルス 1 型の自然変異株である HF10 と glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor 特異的なアゴニスティック抗体である DTA-1 とを併用して抗腫瘍効果を検討した。HF10 と DTA-1 の併用療法の治療効果の評価には 2 つのマウスモデルを用いた。HF10 感染における DTA-1 の動態と免疫学的機序はフローサイトメトリーと免疫染色法を用いて検討した。HF10 と低用量 DTA-1 の腫瘍内投与は HF10 や DTA-1 単剤よりも治療した腫瘍を抑え、治療を行っていない対側腫瘍の増殖も抑えた。HF10 と DTA-1 の併用療法を行った腫瘍では、腫瘍とヘルペス単純ウイルス 1 型特異的な CD8<sup>+</sup> T cells の集簇と CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T regulatory cells の減少が見られた。Fc を欠く DTA-1 と Fcγ receptor ノックアウトマウスを用いた研究は、DTA-1 がマクロファージを介した antibody-dependent cellular cytotoxicity によって regulatory T cell の除去に直接関わっていることを示唆していた。これらの結果は腫瘍局所のウイルス腫瘍溶解療法における glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor 特異的モノクローナル抗体の潜在的な治療効果を示していた。</p> <p>本研究は GITR アゴニスティック抗体である DTA-1 を併用することにより HF10 の治療効果が高められることを示し、その機序として DTA-1 による CTL の増加、Treg 細胞の ADCC による除去が関わっていたことを明らかにしたものである。これらのことは、今後の oncolytic virotherapy において immune checkpoint へ作用する治療を組み込むこ</p>			

とによる新たな治療方法の可能性および GITR アゴニスティック抗体の生体内における働きを明らかにした点において学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

PLoS ONE 2014; 9(8): e104669.

Published August 8, 2014

doi:10.1371/journal.pone.0104669

Mikiya Ishihara, Naohiro Seo, Jun Mitsui, Daisuke Muraoka, Maki Tanaka, Junichi Mineno, Hiroaki Ikeda and Hiroshi Shiku