

氏名	垣内 慶彦
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6561 号
学位授与の日付	2022年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Local oncolytic adenovirotherapy produces an abscopal effect via tumor-derived extracellular vesicles (腫瘍融解アデノウイルスでの局所治療後に分泌される腫瘍由来細胞外小胞はアブスコパル効果を引き起こす)
論文審査委員	教授 本田知之 教授 渡部昌実 准教授 山田浩司

学位論文内容の要旨

アブスコパル効果は、癌局所治療後に転移巣の縮小を認める現象で、免疫の関与が示唆されている。免疫不全マウスにおけるウイルス療法後に本現象を確認したことから、エクソソームのアブスコパル効果への関与について検討した。我々の開発した腫瘍融解アデノウイルス (OBP-301) で治療した癌細胞株から回収したエクソソーム内に OBP-301 が含まれており (Exo301)、その性質は OBP-301 と類似していた。Exo301 は細胞株に対して強力な治療効果を示し、エクソソームを不活化することでこの効果は減弱した。またマウス背部両側皮下腫瘍にて、片側のみを OBP-301 で治療したところ、未治療の対側腫瘍でも有意な縮小効果を認め、エクソソーム産生阻害剤投与で認めなくなった。また直腸癌、肝転移モデルにて直腸腫瘍を OBP-301 で治療したところ、直腸から分泌された因子が肝転移部に特異的に取り込まれた。こちらも同様にエクソソーム産生阻害剤投与で取り込みが低下していた。この結果は OBP-301 がエクソソームを介して遠隔腫瘍に到達し抗腫瘍効果を発揮したことを示しており、ウイルス療法でのアブスコパル効果にエクソソームが関与している可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

アブスコパル効果は、癌局所治療後に転移巣の縮小を認める現象で、免疫の関与が示唆されている。免疫不全マウスにおけるウイルス療法後に本現象を確認したことから、本研究者は、エクソソームのアブスコパル効果への関与について検討した。

本研究者グループが開発した腫瘍融解アデノウイルス (OBP-301) で治療した癌細胞株から回収したエクソソーム内に OBP-301 が含まれており (Exo301)、その性質は OBP-301 と類似していた。Exo301 は細胞株に対して強力な治療効果を示し、エクソソームを不活化することでこの効果は減弱した。またマウス背部両側皮下腫瘍にて、片側のみを OBP-301 で治療したところ、未治療の対側腫瘍でも有意な縮小効果を認め、エクソソーム産生阻害剤投与で認めなくなった。また直腸癌、肝転移モデルにて直腸腫瘍を OBP-301 で治療したところ、直腸から分泌された因子が肝転移部に特異的に取り込まれた。こちらも同様にエクソソーム産生阻害剤投与で取り込みが低下していた。この結果は OBP-301 がエクソソームを介して遠隔腫瘍に到達し抗腫瘍効果を発揮したことを示しており、ウイルス療法でのアブスコパル効果にエクソソームが関与している可能性が示唆された。

委員からは、エクソソームに含まれたアデノウイルス粒子の電顕像について、本当に内部に取り込まれているのかエクソソーム表面に結合しているのかという質問が出た。本研究者も両者の可能性があることを想定し、透過電顕や走査電顕による観察などで明らかにできるのではないかと考えを述べた。エクソソーム産生阻害剤のアデノウイルス産生に与える影響については、今後その点は明らかにしたいとの考えを示した。エクソソームとアデノウイルス粒子との関係性については、さらなる解析が必要であるが、非常に興味深い現象の分子機序の一端を明らかにした素晴らしい研究であることは、委員全員の一致した意見であった。

本研究は、腫瘍融解アデノウイルスでの局所治療後に分泌される腫瘍由来細胞外小胞はアブスコパル効果を引き起こすという重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。