

氏名	WANG YUZI		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 8883 号		
学位授与年月	平成 31年 1月 31日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Administration of dendritic cells and anti-PD-1 antibody following X-ray irradiation enhances both local control and abscopal effect in B16/BL6 murine tumor models (エックス線照射と樹状細胞および抗 PD-1 抗体の併用投与による B16/BL6 マウス皮下腫瘍の局所制御とアブスコパル効果の増強)		
主査	筑波大学教授	工学博士	榮 武二
副査	筑波大学教授	博士（医学）	石川 仁
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	石川 栄一
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	藤澤 康弘

論文の内容の要旨

Wang Yuzi 氏の博士学位論文は、腫瘍細胞死に伴う免疫賦活効果の一つであるアブスコパル効果に関するものである。その要旨は以下のとおりである。

（目的）著者は、アブスコパル効果を調べるために、樹状細胞と抗 PD-1 抗体の投与と X 線照射の併用において、局所制御と遠隔腫瘍への影響について検討している。研究の新規性として、著者は、これら 3 つの方法の組み合わせによる効果の違いを挙げている。

（方法）B16/BL6 黒色腫細胞に対する X 線照射が行われ、照射効果が分析された。マウスモデルでは、B16/BL6 黒色腫細胞 5×10^4 個がアルビノ C57BL/6 マウスの左大腿に皮下移植された。移植された腫瘍に 8Gy の X 線が照射され、骨髄由来樹状細胞が腫瘍内注射、抗 PD-1 抗体が腹腔内注射により投与された。アブスコパル効果を調べるために、4 日または 26 日後に、同じ腫瘍細胞 5×10^3 個が転移性腫瘍として右大腿に移植された。治療は左大腿の腫瘍のみに行い、増殖率によるサバイバル分析が行われた。この方法は、腫瘍サイズの増大を一定の時間間隔で測定し、一定のサイズを超過する日数を線形補間により求めエンドポイントとして設定しており、マウスの死で評価されるサバイバルの評価とは異なる。

（結果）黒色腫細胞への X 線照射の影響に関するデータが得られている。PD-L1 の発現は、照射線量の増加により減少し、H-2kd の発現は X 線の照射後に明らかに増加した。いずれも瀕死細胞において発現

は顕著であった。注入に使用された細胞は、75 から 80%が骨髄由来樹状細胞であり、その他マクロファージ等が含まれていた。得られた樹状細胞は調査された全てのマーカーに対して陽性であり、抗原を取り込む良好な機能が示されている。更に、マウスモデルにおいて、X 線照射、骨髄由来樹状細胞と抗 PD-1 抗体投与の 3 つの組み合わせは、治療を受けた腫瘍細胞の増殖を抑制し、治療無しの対照群の 20 日以下に対して、50 日程度までサバイバル時間を長くした。この組み合わせは、転移性腫瘍の増殖も抑制することが示された。

(考察) 著者は、X 線治療における局所制御の改善と、腫瘍特異的免疫応答を用いて癌の遠隔転移を予防または治療するための知見を得るため、実験結果の分析を行っている。腫瘍の放射線療法は「in situ ワクチン接種」として作用し、この効果は腫瘍微小環境における免疫応答の促進と阻害との間のバランスに依存し、放射線量、線量率および生存免疫細胞の数にも依存することが指摘されている。免疫応答を阻害する要因に関する検討も行われている。

(結論) 結論として、X 線照射、骨髄由来樹状細胞と抗 PD-1 抗体投与の 3 つの組み合わせが、明らかに皮下腫瘍の増殖を抑えただけではなく、腫瘍を in situ ワクチンに変換し、全身性抗腫瘍免疫反応を導入し転移性腫瘍を予防する効果があるとしている。

審査の結果の要旨

(批評)

放射線治療技術の最近の発達により線量の集中性が増しても、依然、隣接臓器の再発や遠隔転移の問題が残っており、これらが患者の生存期間に影響している。化学療法や分子標的薬の併用の研究の中で、有効で副作用の少ない方法の研究が求められており、本研究は腫瘍の再発や転移を抑制することで注目されているアブスコパル効果について調べている。結論として、X 線照射、骨髄由来樹状細胞と抗 PD-1 抗体投与の 3 つの組み合わせが、治療部位への効果だけでなく、腫瘍を in situ ワクチンに変換し、全身性抗腫瘍免疫反応を導入し転移性腫瘍を予防する効果が示されている。論文中には、免疫応答を阻害する要因についても検討され、本研究で得られた結果を臨床使用する場合に考慮すべき点についても言及されており、有用な知見が得られている。腫瘍サイズの増大に設定するエンドポイントとサバイバル分析、データ相関分析法における制限について著者の見解が示されている。エンドポイントについては、腫瘍サイズの増大を一定の時間間隔で測定し、一定のサイズを超過する日数を線形補間により求めたものであり、定義と計算方法が説明されている。使用された相関分析の手法についても多変量解析における制限が説明されている。

平成 30 年 12 月 5 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。