

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 新藤 芳太郎

〔題名〕

マウス皮下腫瘍モデルに対する抗4-1BB抗体／抗PD-1抗体を用いた癌免疫療法

〔要旨〕

背景: Co-stimulatory signalを増強する抗4-1BB抗体とco-inhibitory signalを抑制する抗PD-1抗体を用いてco-signalを正のバランスに制御することで、癌免疫療法の開発に関する基盤的研究を行った。

方法: 8週のマスのBalb/cマウスにマウス大腸癌細胞株(CT26)を皮下接種し、約10日間で腫瘍を確立した。接種後10、14、17、21日目の計4回、抗4-1BB抗体、抗PD-1抗体をそれぞれ単独投与と同時併用投与を行い、その腫瘍径を測定した。免疫学的解析として抗体投与後にマウスのリンパ節、脾臓を採取しフローサイトメトリーを用いて検討した。抗体投与2回後と4回後にマウスの腫瘍部を摘出し、免疫組織学的検討を行った。

結果: コントロール群と比べて、抗4-1BB抗体単独投与群は腫瘍増殖の抑制傾向を認めた($p < 0.05$)。併用投与群では腫瘍の完全退縮を100%に認め、最も抗腫瘍効果を認めた($p < 0.01$)。完全退縮したマウスに対して100日以上経過した後、再度CT26を接種しても腫瘍は生着しなかった。抗体投与4回後において、併用投与群のCD4+T細胞、CD8+T細胞の増加が脾細胞で認められた。免疫染色で腫瘍内浸潤T細胞を評価したところ、腫瘍内に有意にCD3+T細胞の増加を併用投与群で認めた。

結語: 抗4-1BB抗体と抗PD-1抗体の併用療法により強力な抗腫瘍効果を認めた。免疫学的解析より併用群はエフェクターT細胞、メモリーT細胞を誘導し、持続的な抗腫瘍効果を期待できると考えられ、将来の癌治療戦略としての有用性が示唆された。

作成要領

1. 要旨は、日本語で800字以内、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用分子生命科学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1414号	氏 名	新藤 芳太郎
論文審査担当者	主査教授	山崎 隆 弘	
	副査教授	板井 功	
	副査教授	田邊 剛	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) マウス皮下腫瘍モデルに対する抗4-1BB抗体/抗PD-1抗体を用いた癌免疫療法			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Combination Immunotherapy with 4-1BB Activation and PD-1 Blockade Enhances Antitumor Efficacy in a Mouse Model of Subcutaneous Tumor (マウス皮下腫瘍モデルに対する抗4-1BB抗体/抗PD-1抗体を用いた癌免疫療法) 掲載雑誌名 ANTICANCER RESEARCH 第 35 卷 第 1 号 P. 129 ~ 136 (2015 年 1 月 掲載)			
(論文審査の要旨) 【背景】癌抗原に対する免疫応答の主役であるT細胞の活性化や抗原応答性は刺激性共シグナル (co-stimulatory signal) および抑制性共シグナル (co-inhibitory signal) のバランスや相互作用により決定される。Co-stimulatory signalを増強する抗4-1BB抗体とco-inhibitory signalを抑制する抗PD-1抗体の併用投与により強力な抗腫瘍効果を発揮させることを目的とした癌免疫療法の開発に関する研究を、マウス大腸癌皮下腫瘍モデルを用いて行った。 【方法】8週のメスのBalb/cマウスにマウス大腸癌細胞株 (CT26) を皮下接種し、約10日間で腫瘍を確立した。接種後10、14、17、21日目の計4回、抗4-1BB抗体、抗PD-1抗体をそれぞれ単独投与と同時併用投与を行い、その腫瘍径を測定した。免疫学的解析として抗体投与にマウスのリンパ節 (両鼠径、腋窩)、脾臓を採取しフローサイトメトリーを用いて検討した。抗体投与2回後と4回後にマウスの腫瘍部を摘出し、免疫組織学的検討を行った。 【結果】コントロール群と比べて、抗4-1BB抗体単独投与群は腫瘍増殖の抑制傾向を認めた (p<0.05)。併用投与群では腫瘍の完全退縮を100%に認め、最も抗腫瘍効果を認めた (p<0.01)。完全退縮したマウスに対して100日以上経過した後、再度CT26を接種しても腫瘍は生着しなかった。抗体投与4回後において、併用投与群のCD4+T細胞、CD8+T細胞の増加が脾細胞で認められた。抑制系の免疫細胞としてregulatory T Lymphocytes (Treg)、Myeloid Derived Suppressor Cells (MDSC) の細胞数の検討を行った。Treg、MDSCに関しては4-1BB単独群において増加する傾向を認めた。免疫染色で腫瘍内浸潤T細胞を評価したところ、腫瘍内に有意にCD3+ T細胞の増加を併用投与群で認めた (p<0.05)。 【結語】抗4-1BB抗体と抗PD-1抗体の併用療法により強力な抗腫瘍効果を認めた。免疫学的解析より併用群はエフェクターT細胞、メモリーT細胞を誘導し、持続的な抗腫瘍効果を期待できると考えられ、将来の癌治療戦略としての有用性が示唆された。 本研究は、活性化抗体 (抗4-1BB抗体) と免疫チェックポイント阻害抗体 (抗PD-1抗体) 併用療法の基礎的検討を明らかにした論文である。 よって学位論文として十分な価値があるものと認められた。			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。