

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 小佐々 貴博

〔題名〕

Novel Immune Drug Combination Induces Tumour Microenvironment Remodelling and Reduces the Dosage of Anti-PD-1 Antibody

(新規複合免疫製剤は腫瘍微小環境の再構築を通じて、抗 PD-1 抗体の投与量を軽減する)

〔要旨〕

免疫チェックポイント阻害剤(Immune checkpoint inhibitors: ICIs)は様々な癌腫で治療効果が認められており、特にマイクロサテライト不安定性を持つ大腸癌(Microsatellite Instability High Colorectal Cancer: MSI-H CRC)に極めて高い治療効果を有する。一方、免疫関連有害事象(Immune-related Adverse Events: irAE)や経済的負担が課題である。我々は Poly(I:C)と LAG-3-Ig の併用アジュバントに、3 種のネオ抗原ペプチドを組み合わせた製剤(Novel combination immune drug: Comb)を開発し、減量した抗 PD-1 抗体(Reduced dose anti PD-1 monoclonal antibody: RD- α PD-1 mAb)との併用療法の治療効果を検討した。C57BL/6 マウスにマウス大腸癌細胞株 MC38 を皮下移植し、抗 PD-1 抗体の通常量群(200 μ g)と比較すると、RD- α PD-1 mAb 群(100 μ g)では抗腫瘍効果は認められない一方で、RD- α PD-1 mAb と Comb の併用群では有意に高い抗腫瘍効果を認めた。摘出腫瘍の腫瘍浸潤免疫細胞の解析では Comb 投与群で CD8⁺ T 細胞の増加、CD11b⁺ 細胞の分画に変化がみられた。さらに、single cell RNA sequence では、併用群で細胞障害活性が上昇し疲弊が改善された CD8⁺ T 細胞のサブタイプが増加し、骨髓球の中では形質細胞様樹状細胞の増加と抑制性免疫を示す腫瘍関連マクロファージの割合の低下を認めた。T 細胞受容体レパトア解析では CD8⁺ T 細胞のレパトアのオリゴクローナルな増殖が確認された。本研究は、Comb の併用により ICI の用量を減らし、irAE および経済的負担を低減しうる可能性を示唆する。

学位論文審査の結果の要旨

令和7年8月8日

報告番号	医博甲第 1740 号	氏名	小佐々 貴博
論文審査担当者	主査教授	高見 太郎	
	副査教授	玉田 耕玲	
	副査教授	山崎 隆弘	
学位論文題目 Novel Immune Drug Combination Induces Tumour Microenvironment Remodelling and Reduces the Dosage of Anti-PD-1 Antibody (和訳 新規複合免疫製剤は腫瘍微小環境の再構築を通じて、抗PD-1抗体の投与量を軽減する)			
学位論文の関連論文題目 Novel Immune Drug Combination Induces Tumour Microenvironment Remodelling and Reduces the Dosage of Anti-PD-1 Antibody (和訳 新規複合免疫製剤は腫瘍微小環境の再構築を通じて、抗PD-1抗体の投与量を軽減する)			
掲載雑誌名 Scientific Reports, volume15, Issue1, 8956 (2025年3月掲載)			
著者(全員を記載) Takahiro Ozasa, Masao Nakajima, Ryouichi Tsunedomi, Shunsuke Goto, Keishi Adachi, Hidenori Takahashi, Koji Tamada, Hiroaki Nagano			
(論文審査の要旨) 免疫チェックポイント阻害剤(Immune checkpoint inhibitors: ICIs)は様々な癌腫で治療効果が認められておりマイクロサテライト不安定性を持つ大腸癌(Microsatellite Instability High Colorectal Cancer: MSI-H CRC)に高い治療効果を有する。一方、免疫関連有害事象(Immune-related Adverse Events: irAE)や経済的負担が課題である。我々はPoly(I:C)とLAG-3-Igの併用アジュバントに3種のネオ抗原ペプチドを合わせた製剤(Novel combination immune drug: Comb)を開発し減量した抗PD-1抗体(Reduced dose anti PD-1 monoclonal antibody: RD-αPD-1 mAb)との併用の治療効果を検討した。C57BL/6マウスにMC38を皮下移植し抗PD-1抗体通常量群(200 μg)と比較するとRD-αPD-1 mAb群(100 μg)で抗腫瘍効果は認めなかったがRD-αPD-1 mAbとCombの併用群では抗腫瘍効果を認めた。腫瘍浸潤免疫細胞の解析ではComb群でCD8 ⁺ T細胞の増加、CD11b ⁺ 細胞の分画に変化がみられた。Single cell RNA解析では併用群で細胞傷害活性が上昇、疲弊が改善したCD8 ⁺ T細胞のサブタイプが増加、骨髄球では形質細胞様樹状細胞の増加と抑制性免疫を示す腫瘍関連マクロファージの低下を認めた。Single cell TCRレパトア解析ではCD8 ⁺ T細胞レパトアのオリゴクローナルな増殖を認めた。本研究はCombの併用によりICIの用量を減らしirAEおよび経済的負担を低減しうる可能性があることを示す論文である。よって、学位論文として価値あるものと認められた。			