

氏名	田中 雄也
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 602 号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成 31 年 2 月 15 日
論文題目	頭頸部扁平上皮癌における頸部リンパ節転移・遠隔転移に対する uPA 活性依存的腫瘍溶解性センダイウイルスによる新規治療法の検討
審査担当専門委員	(主査) 埼玉医科大学 教授 菅 澤 正 東 邦 大 学 教 授 舘 田 一 博 大学改革支援・特任 奈良 信 雄 学位授与機構 教授

審 査 の 結 果 の 要 旨

癌特異的な uPA 活性依存的に細胞膜融合を誘導する腫瘍溶解性センダイウイルス「BioKnife」が開発されている。本研究では BioKnife による頭頸部癌頸部リンパ節転移および擬似遠隔転移に対する抗腫瘍効果について検討した。

頸部リンパ節転移に対する治療効果を検討するため、ヒト舌癌細胞株 HSC-3-M3 に対するウイルスの殺細胞効果および経時的観察を行った。更に頸部リンパ節へのウイルスの移行およびリンパ節転移に対する抗腫瘍効果、またその抗腫瘍メカニズムについて検討した。

次に、遠隔転移に対する治療効果を検討するため、扁平上皮癌細胞株 SCCVII に対するウイルスの殺細胞効果や経時的観察を行った。擬似転移マウスモデルを確立し、擬似転移巣に対する抗腫瘍効果、またその抗腫瘍メカニズムについて検討した。HSC-3-M3 に対する BioKnife の殺細胞効果は、コントロールと比較し有意に高く、力価依存的であった。経時的観察では、細胞膜融合から、細胞死を誘導していた。リンパ節転移マウスモデルでは、原発巣に注入した Bioknife は頸部リンパ節へ移し、転移を抑制することが示された。

また、感染部位でのアポトーシスの誘導を検出した。SCCVII に対する BioKnife の殺細胞効果については、4 日連続投与で力価依存的に有意な殺細胞効果を示し、細胞死を誘導していた。擬似転移マウスモデルでは、Bioknife を原発巣に注入することにより、擬似転移巣の抑制効果を認めた。細胞傷害性 T 細胞アッセイでは Bioknife 投与群で有意にエフェクター細胞の殺細胞効果を認めた。脾臓におけるフローサイトメトリー解析では、ウイルス投与による免疫担当細胞の誘導を認め、擬似転移巣内で CD8 細胞の浸潤を認めた。

本研究により、BioKnife は原発巣に対する治療効果のみならず、頸部リンパ節転移や遠隔転移を標的とした治療効果も示唆された。本腫瘍溶解性ウイルス療法により、患者の QOL 向上のみならず、予後向上を目指した新たな治療戦略の展開が期待できる。本研究は、臨床応用が容易な手法を用いており、ウイルスの安全性も高いことから、今後の BioKnife の臨床応用が期待される。よって、本論文の学術的価値は高く博士(医学)として合格と判断した。