

学位論文の内容の要旨

専攻	医学	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	16D708	氏名	奥 真紀
論文題目	Oncolytic HSV-1 in combination with lenalidomide for plasma cell neoplasms		

(論文要旨)

近年多発性骨髄腫を中心とした形質細胞腫瘍に対して多数の新規薬剤が開発されたが、依然として治癒は困難で、ほとんどの症例が治療抵抗性となる。そのような状況を打破する治療法として免疫療法が期待されている。特に骨髄腫の免疫抑制的な微小環境が腫瘍の進展を促進することから、腫瘍巣を免疫誘導的な環境に変える手法が、骨髄腫治療の方向性として有望と考えられる。

そのような治療法として、腫瘍溶解性ウイルス療法がある。もともとこの治療法は、正常細胞を傷害せず腫瘍細胞を選択的に殺傷するように遺伝子改変を施したウイルスを腫瘍巣に到達させ、直接的な殺細胞効果をもたらす方法として開発されたが、その後の研究により、この治療法は、腫瘍巣の免疫抑制環境を打破し抗腫瘍免疫反応を誘導する免疫療法と認識されるようになった。

ウイルス療法の中で、単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)の開発が進んでおり、米国などで悪性黒色腫に対して承認されている。わが国でも、3つの遺伝子改変を施し有効性と安全性を上げた第3世代遺伝子組換えHSV-1の脳腫瘍に対する治験が進んでいる。一方、血液細胞がHSV-1に対して抵抗性であることから、造血器腫瘍はHSV-1ウイルス療法の対象にならないとみなされ、形質細胞腫瘍に対してこの治療法は試みられていなかった。今回われわれは、第3世代遺伝子組換えHSV-1 (T-01) が形質細胞腫瘍に有効かどうかを調べるとともに、その効果の免疫学的機序を解析した。さらに、免疫賦活作用が報告されている骨髄腫治療薬レナリドミドを併用することがHSV-1ウイルス療法の効果を増強するかどうかを検討した。

既存の薬剤に抵抗性の形質細胞腫患者から採取した新鮮腫瘍細胞に対し、T-01はin vitroにおいて強い殺細胞効果を示した。また、この患者細胞由来の細胞株を含むヒト形質細胞腫瘍株6株中5株に対しても、T-01は強い殺細胞効果を示した。

また、健康人または骨髄腫患者由来の末梢血単核球(PBMC)と骨髄腫細胞株の共存下にT-01を添加すると、PBMCの共存によりT-01の殺細胞効果が増強した。この増強効果は、I型インターフェロン(IFN)の中和抗体により減弱または消失した。また、I型IFNに感受性の細胞株では、HSV-1刺激により大量のI型IFNを産生する形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid DC: pDC)の除去によりPBMCの増強効果が消失する一方、I型IFNに抵抗性の細胞株では、pDCよりむしろNK細胞の除去によりPBMCの増強効果が消失した。

次に、レナリドミドとT-01を併用したところ、レナリドミドに感受性の4細胞株すべてにおいて併用効果を認めた。また、ヒト骨髄腫細胞株を皮下接種した免疫不全マウスに対して、T-01の腫瘍内投与とレナリドミドの腹腔内投与が併用効果を示した。さらに、T-01、レナリドミド、IFN- α の3者併用が、in vitroにおいて最も強い殺細胞効果を示した。

以上より、HSV-1ウイルス療法は、形質細胞腫瘍に対して直接的な殺細胞効果を示すとともに、免疫活性化を介した抗腫瘍効果を誘導することが明らかになった。HSV-1はpDCのI型IFN産生を誘導するとともに、直接・間接にNK細胞を活性化すると考えられる。そして、I型IFN感受性腫瘍に対してはIFNの殺細胞効果が、I型IFN抵抗性腫瘍に対してはNK細胞の殺細胞効果が免疫学的機序の主体をなすと考

えられる。

本研究は、HSV-1ウイルス療法 of 形質細胞腫瘍への応用のみならず、レナリドミドとの併用による複合的免疫療法の可能性を示す。

(1500文字)

掲 載 誌 名	British Journal of Haematology			第	卷, 第	号
(公表予定) 掲 載 年 月	2020年9月掲載受理	出版社 (等) 名	Wiley-Blackwell			
Peer Review	④		.	無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。