

学位論文審査の結果の要旨

令和2年11月16日

審査委員	主査	辻 晃 仁		
	副主査	桑 京 知 巳		
	副主査	星 野 克 明		
願出者	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			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格	<input type="radio"/> 不合格	(該当するものを○で囲むこと。)	

〔要旨〕

本研究に関する学位論文審査委員会は令和2年11月16日に行われた。

本研究は形質細胞腫瘍に対して腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)を用いたウイルス療法が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を明らかにした。HSV-1は形質細胞様樹状細胞(pDC)のI型インターフェロン(IFN)産生を誘導するとともに、直接・間接にナチュラルキラー(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た。

本研究はHSV-1と免疫調節薬レナリドミドとの併用についても検討し、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も併用効果を認めた。さらにHSV-1、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。以上によりHSV-1ウイルス療法の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した。

審査においては

- なぜ腫瘍溶解性ウイルス療法としてHSV-1を選択したか。
- 使用細胞株を選んだ理由、形質細胞腫由来細胞株PC402の樹立方法やレセプターの解析の有無

- 3、HSV-1の抗腫瘍効果のメカニズム
- 4、HSV-1とレナリドミドの併用が相加効果か相乗効果か
- 5、健常ドナーと患者由来の末梢血単核球で結果に差があった要因
- 6、マウス実験での3者併用（HSV-1、レナリドミド、IFN- α ）を行なったか
- 7、細胞株viabilityの評価方法について

などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれにも適切に回答した。

本審査委員会では審査員全員一致して博士（医学）論文に相応しいものと判断し合格とした。

--	--	--	--

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

(備考) 要旨は、1,、500字以内にまとめてください。