

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	Yaoyao Wang (王 瑤瑤)
論文担当者	主査 齋藤 寿郎
	副査 廣野 誠子
	副査 榎本 平之
学位論文名	Carbon-ion irradiation together with autophagy inhibition and immune checkpoint inhibitors protect against pancreatic cancer development in mouse model (炭素イオン照射とオートファジー阻害および免疫チェックポイント阻害剤の併用は、マウスモデルにおける膵癌の発生を抑制する。)
論文審査の結果の要旨	
<p>膵臓癌は予後不良な悪性腫瘍で、化学/放射線/免疫療法に対する強い抵抗性が特徴である。高線形エネルギー移動放射線療法である炭素イオン放射線治療(CIRT)は、優れた線量局所性を有し、修復不可能な DNA 二本鎖切断を誘導して癌細胞を死滅させる。加えて細胞の抗原放出と免疫細胞の誘導を介して抗腫瘍免疫を強化する。一方でオートファジーを誘導して癌細胞の生存性を高めてしまう恐れもある。本研究ではマウス膵臓癌モデルにおいて CIRT、オートファジー阻害剤ヒドロキシクロロキン (HCQ)、免疫チェックポイント阻害剤の併用効果を検討し、メカニズム解明を目指した。</p> <p>Pan02 マウス膵臓癌細胞を 4 群(対照、HCQ 単独、CIRT 単独、CIRT+HCQ 併用)に分け、C57BL/6 マウスに皮下移植し、癌の増殖性などを評価した。抗腫瘍免疫の関与を検討するため、CD8⁺T 細胞の選択的除去、抗 CTLA-4 抗体(免疫チェックポイント阻害)も用いた。CIRT+HCQ 併用群の癌細胞は他群と比較して、増殖が有意に抑制された。CD8⁺T 細胞が高密度に浸潤して制御性 T 細胞 (Treg) が顕著に減少し、腫瘍微小環境が免疫活性化した。CD8⁺T 細胞の除去によりこの効果は解除され、その重要性が確認された。機序として CIRT+HCQ は癌細胞の主要組織適合抗原複合体クラス I (MHC-I) 発現を増強させ、効率的な抗原提示と CD8⁺T 細胞の活性化を誘導すると考えられた。</p> <p>抗 CTLA-4 抗体の併用投与で癌の抑制と CD8⁺T 細胞の増加を認めたが、同抗体単独では認めなかった。よって CIRT+HCQ により腫瘍微小環境がリプログラミングされ、治療抵抗性の癌細胞が抗 CTLA-4 抗体に反応するよう変化したと考えられた。</p> <p>以上から本研究は、膵臓癌への CIRT+オートファジー阻害+免疫チェックポイント阻害併用療法の有効性やその機序を解明した。現状の膵臓癌治療の難しさを考慮すると、有望な新規治療戦略を提示する本研究は有意義であり、学位授与に値すると判断した。</p>	