

氏 名	石 飛 一 成
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第615号
学位授与年月日	令和5年 3月17日
審 査 委 員	主査 教授 石原 俊治
	副査 教授 山崎 修
	副査 准教授 岡本 貴行

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

大腸がんに対する標準的抗がん化学治療は、5-fluorouracil (5-FU) と oxaliplatin (L-OHP) を併用する FOLFOX 療法である。申請者らは基礎的な先行研究で、FOLFOX に cyclophosphamide (CP) と抗 PD-1 抗体を併用することによる抗がん効果を報告した。しかし、これまでの抗がん免疫応答の前臨床研究は若年マウスで実施され、多くのがん患者が免疫力の低下した中高年であることを考慮した研究とは言えない。また、担がんは消耗状態であり、抗がん T 細胞の活性化に必要なアミノ酸である L-arginine (LA) の不足も想定される。本研究では、大腸がんを接種した加齢マウス（60-65 週齢）を用いて、抗がん化学療法単独、抗 PD-1 抗体の併用、LA 補充による抗がん効果とその機序を検討した。がん接種モデルに FOLFOX/CP を投与すると、若年マウス（6-7 週齢）での効果と対照的に加齢マウスでは効果を認めなかった。FOLFOX/CP + 抗 PD-1 抗体療法に LA を併用した群の一部のマウスでがんの完全退縮が観察され、がんを拒絶したマウスの脾細胞からがん細胞特異的キラー T 細胞が確認された。さらに、がん抗原ペプチド刺激によるがん特異的 CD8⁺T 細胞の誘導は LA の濃度に依存しており、*in vivo* 実験においても複合的免疫療法に LA を補充すると、がん局所への CD8⁺T 細胞の浸潤が促進された。以上の結果から、加齢担がん生体では複合的免疫療法の効果が減弱するが、LA の補充は抗がん効果を増強させ、その機序として、がん特異的 CD8⁺T 細胞の誘導とがん局所への浸潤促進が示唆された。