

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Mesenchymal stem cell origin contributes to the antitumor effect of oncolytic virus carriers

間葉系幹細胞由来組織は腫瘍溶解性ウイルスキャリアの抗腫瘍効果に寄与する

日本医科大学大学院医学研究科 消化器外科学分野
大学院生 助川 誠

Molecular Therapy: Oncology, 2024 Oct 18; 32(4): 200896 掲載

DOI: 10.1016/j.omton.2024.200896

腫瘍溶解性ウイルス (OV) は腫瘍組織内で特異的に増殖・拡散し抗腫瘍効果を示すウイルスであり、キャリア細胞と組み合わせることでさらに抗腫瘍効果を増強させる研究が注目されている。キャリア細胞として、免疫調節作用や腫瘍指向性を持つ間葉系幹細胞 (MSC) が期待されている。MSC は様々な組織から採取可能でありその由来組織ごとに異なる特徴を持つが、OV のキャリア細胞としての性質に与える影響はいまだ明らかではない。そこで hMSC の起源が腫瘍溶解性ウイルスのキャリア細胞としての性質にどのような影響を与えるか検証した。

hMSC として骨髄、脂肪、臍帯血、子宮内膜から採取したものを、OV として腫瘍溶解性ヘルペスウイルス (oHSV) を用いて、hMSC の OV のキャリア細胞としての特性を比較した。まず、2 次元培養下、3 次元培養下における hMSC のがん細胞への遊走能を比較した。次に hMSC の由来組織ごとの遊走能の差をもたらす要因を調べるため、hMSC の網羅的遺伝子解析を行った。続いて、oHSV 感染 hMSC (oHSV-hMSC) を作成し、hMSC の生存率、oHSV の感染効率、放出効率を検証した。さらに、oHSV-hMSC とがん細胞との共培養系を作成し、oHSV のがん細胞への感染効率、抗腫瘍効果の比較を行った。

骨髄由来 MSC (BMMSC) が他の hMSC に比べて、がん細胞に対する高い遊走能を示すことが確認された。3 次元培養下での遊走能比較実験に使用した hMSC を回収し網羅的遺伝子解析を行い、MSC の遊走能に関連する可能性のある候補遺伝子を抽出することができた。続いて、hMSC の oHSV に対する感受性を検証した。脂肪由来 MSC (ADMSC) は oHSV 感染による細胞死に対してやや抵抗性であったことから、hMSC の由来組織が oHSV に対する感受性に影響を及ぼすことが示唆された。oHSV-hMSC とがん細胞との共培養系において、その抗腫瘍効果は hMSC の由来組織によって異なっていた。

がん細胞や OV に対する hMSC の反応性、OV のキャリア細胞として hMSC を用いた際の抗腫瘍効果は、いずれも hMSC の由来組織により異なることが示された。これらの結果より、OV のキャリア細胞として hMSC を利用する場合、適切な組織に由来する hMSC を選択することが重要であることが示唆された。

二次審査においては、3 次元培養を行うことでのメリットやその特徴についての質問、使用した OV や hMSC の特徴についての質問、OV のキャリア細胞として MSC を用いることのデメリットや今後の課題についての質問等があったが、いずれの質問に対しても簡潔明瞭的確に回答された。今後は免疫細胞等を組み込んだ 3 次元共培養モデルの作成や、*in vivo* での研究に取り組むとの事であった。

本研究は、OV のキャリア細胞としての hMSC の性質がその由来組織により異なることを明らかとし、適切な組織に由来する hMSC を選択することの重要性を示した重要な研究であることが確認された。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。