



Title	抗腫瘍免疫の誘導を目指した治療および再発予防研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	梶原, ナビール
Description	配架番号 : 2803
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15643号
Issue Date	2023-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90953
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KAJIHARA_Nabeel_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 梶原 ナビール

主査 教授 伊藤 陽一
審査担当者 副査 准教授 外丸 詩野
副査 教授 的場 光太郎

学位論文題名

抗腫瘍免疫の誘導を目指した治療および再発予防研究
(Studies on cancer therapy and recurrence prevention aimed at inducing anti-tumor immunity)

申請者は、腫瘍微小環境の免疫抑制を解除することや細胞傷害性 T 細胞を直接活性化することなどにより抗腫瘍免疫の誘導を目指した治療研究、ならびに、新規全腫瘍細胞ワクチンを用いた再発予防研究について報告した。本研究は、1.トリプルネガティブ乳がん (TNBC) における IL-34 標的治療の開発、2.がん細胞 ER 非依存的な抗エストロゲン療法の開発、3.全腫瘍細胞ワクチンによる新規再発予防戦略の開発という三章構成である。まず、第一章において、TNBC 細胞由来の IL-34 が M-MDSC への分化を促進することで Treg を誘導することなどにより免疫抑制環境を形成し、また、PMN-MDSC への分化を抑制することで腫瘍血管新生が抑制され薬剤が腫瘍中心部まで到達できないがために、化学療法に対して不応答な環境を構築し、また、IL-34 を阻害することで、腫瘍内の免疫抑制性および化学療法抵抗性解除の可能性が提示された。次に第二章として、エストロゲンが腫瘍内 CD8 T 細胞を直接抑制しており、抗エストロゲン薬がそれらの抑制を解除できること、さらに、抗エストロゲン薬と免疫チェックポイント阻害剤との併用は劇的な抗腫瘍効果を誘導することが示され、抗エストロゲン薬を腫瘍微小環境改善剤として既存治療に追加使用することで抗腫瘍効果を改善できる可能性が提示された。最後に、第三章として、Irf7 軸を強化したがん細胞を全腫瘍細胞ワクチンとしてワクチン接種すると、がん細胞内の Irf7 およびその下流因子が B 細胞に作用することで B 細胞由来の IFN γ 発現を増加させ、その後、これらが T 細胞と協力して再発予防効果を発揮するが示された。この研究により、がん細胞の Irf7 軸を標的とするがんワクチンを用いた新たな再発予防法確立の可能性が提示された。

審査では、まず副査の外丸准教授から、第一章に関する質問として、IL-34 が存在する腫瘍と IL-34 が存在しない腫瘍の局所における CD8 T 細胞の浸潤や挙動を確認しているかと質問があった。申請者は、フローサイトメトリーを用いた解析により、腫瘍由来 IL-34 の有無で CD8 T 細胞の浸潤に変化は見られなかった。しかしながら、IL-34 欠損腫瘍内における炎症性サイトカインレベルが増加していたことから、CD8 T 細胞の質は変化している可能性があるかと回答した。また、第二章に関する質問として、マウス実験で使用している抗エストロゲン薬の濃度は臨床的に妥当かという質問があり、申請者は、マウスでは一般的に臨床における薬剤使用濃度の 5~10 倍の濃度で使うため、今回の実験においてもその範囲の

濃度で使用しており、いくつかの既報で使用されている濃度であると回答した。さらに、抗エストロゲン薬投与時の腫瘍の局所における CD8 T 細胞の挙動を免疫染色により確認しているかと質問があり、申請者は、免疫染色はできておらずフローサイトメトリーによる浸潤量を確認しただけであると回答した。最後に、第三章に関する質問として、Irf7 は生理的にどのような働きを持つ因子かと質問があった。申請者は、Irf7 は基本的に免疫細胞内で発現しており、自然免疫経路の活性化をトリガーする役割を持っていると回答した。また、がん細胞内における Irf7 の発現に関する報告はほとんどないが、がん細胞内の Irf7 発現が高いほど転移のリスクが下がるという報告が一報だけあると回答した。

次に副査的場教授から、第一章に関する質問として、TCGA の患者データは誰でも入手可能かと質問があり、申請者は、パブリックに公開されているもので、患者さんの腫瘍組織における遺伝子発現や生存日数、治療歴などを検索できると回答した。また、35 名の免疫染色をしている臨床検体は北大病院での症例かと質問があり、申請者は、大阪ろうさい病院での症例であり、共同研究により実験をお願いしたと回答した。加えて、腫瘍組織における IL-34 発現と M-MDSC 浸潤や M-MDSC 浸潤と Treg 浸潤に関して、マウスに比べヒトでの相関が弱い理由はどのようなものかと質問があった。申請者は、マウスよりもヒトの方が複雑な腫瘍環境を呈しているため、マウスのような綺麗なデータを得るには、さらなる大規模な患者コホートを使用する必要があると回答した。次に、第二章に関する質問として、女性において閉経前後での CD8 T 細胞の状態を比較している研究はあるかと質問があり、申請者は、現状十分な研究は無く将来的に研究したいと回答した。最後に、第三章に関する質問として、これまでにがん細胞内の Irf7 経路に注目したがんワクチンの研究はあるかと質問があり、申請者は、全く無く非常に新規性の高い内容であると回答した。

最後に主査の伊藤教授より、論文全体に関する質問として、論文中に記載が無かったが、腫瘍成長曲線における統計検定はどの時点で行っているかと質問があった。申請者は、全ての腫瘍成長曲線において腫瘍径計測の最終日である Day 14 時点での検定結果を示しており、論文中に追記すると回答した。また、第一章に関して、論文に記載している Cox 回帰の結果において、各説明変数の Reference 水準が無かったと指摘があり、申請者は Reference の記載がないことはミスであり修正すると回答した。最後に、第三章に関する質問として、方法セクションに、ワクチン効果のあるがん細胞における遺伝子発現を火山プロットにて視覚化したとあるが、どこに火山プロットを出しているかと質問があった。申請者は、プロットを提示していないため、方法セクションからその一文を削除すると回答した。

論文の記載方法に軽微なミスがあったものの、発表の説明は明確であり、データの提示についても分かりやすいものであった。質疑応答も的確に回答されていた。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判断した。