HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	EGFR阻害により誘導されるEGFR変異陽性肺癌の腫瘍微小環境における自然免疫シグナル伝達経路の変化 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	椎谷, 研彦
Description	配架番号：2904
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16412号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95404
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SHIIYA_Akihiko_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　椎谷　研彦

審査担当者
主査　准教授　中丸　裕爾
副査　教授　南須原　康行
副査　准教授　グーダルズィ　フーマン

学 位 論 文 題 名

EGFR 阻害により誘導される EGFR 変異陽性肺癌の腫瘍微少環境における
自然免疫シグナル伝達経路の変化
(EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancer cells perturbs immune signaling pathways in the tumor microenvironment)

本研究は上皮成長因子受容体（EGFR）変異陽性肺腺癌に対する標準治療である EGFR 阻害治療の耐性機序を免疫学的な観点から明らかにし、肺癌治療成績の向上を目的とした。そして、EGFR 阻害治療によって EGFR 変異陽性肺癌の自然免疫チェックポイント CD24 発現が誘導されること、EGFR 阻害治療によって腫瘍細胞から放出されるセルフリーDNA を介して I 型インターフェロンの産生と CXCL9 産生阻害が引き起こされることを明らかとした。本研究は EGFR 阻害治療によって引き起こされる免疫抑制的な腫瘍微小環境を標的とした新規治療が、EGFR 阻害治療耐性を克服する可能性を提唱するものである。

審査にあたり、まず副査のフーマン准教授から EGFR 阻害治療で発現変動するタンパクの中でなぜ CD24 に注目したか質問があった。申請者は公共データベースを用いて EGFR 阻害薬によって発現変動する免疫チェックポイントをスクリーニング解析し、CD24 を見出した。CD24 と同様に自然免疫チェックポイントとして知られる CD47、PD-L1 の発現変動を三種の EGFR 変異陽性肺癌細胞株を用いて FCM で検証した結果、CD24 の発現のみが一貫性を持って増加した。よって CD24 に注目して解析を行ったと回答した。次に CD24 を標的とした抗体治療に関して、マクロファージ以外の免疫細胞への影響について、また今後 in vivo での検討は考えているか質問があった。申請者は、本研究ではマクロファージの抗体依存性腫瘍貪食に着目したが、本研究で用いた抗 CD24 抗体のアイソタイプは IgG1 であるため、マクロファージによる抗体依存性細胞貪食のみならず T 細胞による抗体依存性細胞障害も惹起されるだろう。今後は in vivo での検討も重要であると回答した。

もう一人の副査南須原教授からは、EGFR 阻害薬治療で発現変動するタンパクの中で、なぜ免疫チェックポイントに注目したのか質問があった。申請者は近年の癌治療の中心は分子標的薬と免疫チェックポイント阻害薬である。現行の免疫チェックポイント阻害薬、特に PD-1 抗体と EGFR 阻害治療の併用は副作用の観点から現実的ではないが、マウスモデルでは有用性が報告されている。よって、PD-1 以外の免疫チェックポイントと分子標的薬の併用治療は治療標的として有力であると考えて新規の免疫チェックポイントに注目したと

回答した。次に、第一世代から第三世代までの EGFR 阻害薬のメカニズムの違い、また各世代共通して腫瘍細胞 CD24 の発現を誘導する理由について質問があった。申請者は、EGFR は ATP 結合部位の変異によってリガンドの刺激がなくても活性化するようになる。第一世代 EGFR 阻害薬は ATP の結合を競合的に阻害することで EGFR 変異陽性肺癌に対して抗腫瘍効果を発揮するが、多くは T790M 変異の獲得によって EGFR 阻害薬の結合が減弱し耐性化する。この耐性機序克服のために第三世代 EGFR 阻害薬が用いられる。EGFR 下流のシグナル阻害に関しては各世代共通であるため、下流シグナル阻害によって CD24 発現亢進が起こることが考えられると回答した。次に、CD24 が腫瘍免疫応答に及ぼす影響について質問があった。申請者は、卵巣がん、乳がんにおいて腫瘍細胞に発現する CD24 がマクロファージに発現する Siglec-10 と結合し腫瘍の貪食を阻害することで、抗腫瘍免疫応答を減弱することが知られていると回答した。最後に、本学位論文における CD24 発見の新規性について質問があった。申請者は EGFR 阻害治療後に CD24 発現が亢進することは新しい知見であり、本研究の新規性であると回答した。

最後に主査の中丸准教授から、本学位論文における Siglec-10 発現は健常ドナー由来のマクロファージで検討されていたが、腫瘍環境での Siglec-10 発現の検討の必要性の指摘があった。申請者は肺癌 scRNA-seq の公共データセットを再解析した結果、腫瘍微小環境マクロファージにおける Siglec-10 発現は不均一であったと回答した。次に、抗 CD24 抗体を用いた CD24-Siglec-10 結合阻害と CD24 単独を標的とした治療戦略について質問があった。申請者は「CD24-Siglec-10 結合阻害のみを治療の目的とした場合には両タンパクの発現が必要であるため、CD24 を単独で治療標的とした場合の方が患者への治療機会がより広く提供されると考えている。CD24-Siglec-10 結合の阻害を治療目的とした場合には、PD-1-PD-L1 結合の阻害を目的としたニボルマブのように、主に免疫チェックポイントの阻害による免疫細胞の活性化が想定される。CD24 そのものを抗体治療の標的とした場合には、トラスツズマブやリツキシマブなどのように、主に腫瘍細胞を抗体依存性細胞貪食などのメカニズムを通じて直接攻撃することが想定されると回答した。

本論文は EGFR 変異陽性の肺非小細胞癌の新たな免疫逃避機構を解明したもので高く評価される。今後本研究で明らかになった因子を標的とする新規治療が期待される。

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充分な資格を有するものと判定した。