HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	肺扁平上皮癌におけるCD73を標的とした近赤外光免疫療法と免疫チェックポイント阻害剤との併用による相乗効果に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	千葉, 龍平
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16546号
Issue Date	2025-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95842
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	CHIBA_Ryohei_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　千葉　龍平

主査　　教授　　榊原　純
審査担当者　副査　　准教授　グーダルズィ　フーマン
副査　　教授　　青山　英史

学 位 論 文 題 名

肺扁平上皮癌における CD73 を標的とした近赤外光免疫療法と
免疫チェックポイント阻害剤との併用による相乗効果に関する研究
(Studies on the synergistic effects of near-infrared photoimmunotherapy targeting CD73 in combination with immune checkpoint inhibitors in pulmonary squamous cell carcinoma)

本研究で申請者は、腫瘍微小環境において低酸素下で発現する HIF-1α に続き誘導される adenosine 産生経路に着目した。その adenosine 産生経路で重要な役割を担う CD73 とその周辺分子である HIF1α と PD-L1 に関し、肺扁平上皮癌においてそれらの関連性及び予後との関係に関して検討した。また、肺扁平上皮癌における CD73 を標的とした新規治療法として近赤外光免疫療法（Near Infrared Photoimmunotherapy: NIR-PIT）と抗 PD-1 抗体を用いた ICI 治療との併用療法に関し、その有効性を検討した。学位審査 は 3 名の審査員により行われた。申請者の発表後、以下の質疑応答が行われた。

副査 フーマン准教授より、現在各国で行われている CD73 をターゲットとした臨床研究に関して質問があった。申請者は、CD73 に関する臨床研究は現在各国で合計 20 以上あり、様々な固形腫瘍をターゲットとしているが、肺扁平上皮癌を標的とした治療は本研究が初めてであると回答した。また、手術検体を用いた検討において、単・多変量解析の結果から、腫瘍における HIF-1α/CD73/PD-L1 の 3 重発現と比較して、CD73/PD-L1 の 2 重発現の方が、HR がより高値になっている理由に関して質問があった。申請者は、3 重発現していた症例は 121 例中 8 例と少数である点、自分で設定した cut off 値に基づいて高・低発現を分類している点などが影響している可能性について触れ回答した。フーマン准教授からは、HIF に関してもさらに解析することで、より免疫応答に関しメカニズムを理解することができる可能性があるとの提案があった。

次に、副査 青山教授より、肺扁平上皮癌のみを研究の対象とした理由に関し質問があった。申請者は、その他組織型でも低酸素から同様の経路が働いているが、扁平上皮癌が腫瘍

内部の壊死傾向が強く、過去の報告からもHIF1αの発現が高いと言われ、今回対象とした3分子の影響をより強く受ける可能性があると回答した。また、低酸素を改善させるということで解決するのではという質問に関しては、本研究はNIR-PITの有効性を検討する目的のため、腫瘍細胞膜に発現する癌抗原であるCD73をターゲットとして行うことが最適と考えられると回答した。さらに、近赤外線は到達性が低いデメリットがあるため、近赤外線ではなく、他の放射線などを使用する方がより有効なのではという質問があった。申請者は、近赤外光は照射により人体に影響がないという点、IR700が近赤外光の長波長を効率よく吸収する点を説明した。距離の問題には、照射のためのデバイスの工夫が重要である点などに触れ回答した。今後、近赤外線以外に陽子線などを組み合わせて治療を行うことで、北海道大学だからこそ出来る研究として発展させて行ける可能性があると提案があった。

次に、主査　榊原教授より、CD73の正常細胞への発現に関して質問があり、申請者は正常細胞ではCD73の発現が低い点、サイトカインなどでは腫瘍細胞のように発現をしないことを回答した。また、今回検討した3分子に関しての相関関係に関して質問があり、申請者は、本研究での解析からは相関関係は認めない点を説明した。その理由に関しては、今回の解析外のアデノシン経路に関連する分子が影響して可能性に触れ回答した。続いて、NIR-PITにおいてCD73はターゲットであるため、発現の多いといわれている肺腺癌を治療対象としてもいいのではという質問があった。申請者は、今回肺扁平上皮癌でCD73がより予後と関連するため、その治療にはCD73をターゲットとするのがよいと回答した。ただ、榊原教授の指摘の通りであり、今後治療対象として追加検討したいと回答した。また、現在各国で行われているCD73の臨床試験で報告されている副作用に関して質問があった。申請者は臨床試験でのCD73抗体療法の忍容性の高さ、重篤な副作用の報告が少ないことを説明した。さらに、本研究での併用療法を行う際のそれらの治療の順番に関しての質問があった。申請者は過去の報告を基に治療スケジュールを組んだ点を説明し、今後治療の順番に関して検討したい旨を伝えた。最後に、in vivoでの腫瘍の免疫染色おいて、研究対象とした3分子の腫瘍内の発現に関しての質問があった。申請者は、検討したものの有意差がなかった点、治療前と比較ができていないため評価が難しい点などを説明した。

この論文は、肺扁平上皮癌という予後不良な疾患においてHIF-1α、アデノシン産生経路、CD73、PD-L1の関係性についてヒト組織検体、in vitro、in vivoにおいて解析し、さらにCD73を標的とした近赤外線治療とPD-1抗体治療の併用効果を指名しており高く評価され、今後の臨床応用が期待される。

審査委員一同は、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定した。