HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	癌関連線維芽細胞を標的とした膵癌に対する近赤外光線免疫療法に関する研究
Author(s)	米村, 洋輝
Description	配架番号：2964
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16654号
Issue Date	2025-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16654
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98264
Type	doctoral thesis
File Information	YONEMURA_Hiroki_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

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　米村　洋輝

主査　教　授　近　藤　　亨
審査担当者　副査　教　授　青　山　英　史
副査　准教授　平　田　健　司

学 位 論 文 題 名

癌関連線維芽細胞を標的とした膵癌に対する近赤外光線免疫療法に関する研究
(Study on near-infrared photoimmunotherapy for pancreatic cancer targeting cancer associated fibroblasts)

本学位論文は、難治性膵管癌（pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC）の新たな治療法の創出を目的として治療抵抗性に寄与する癌関連線維芽細胞（cancer associated fibroblast, CAF）を標的とした近赤外光線免疫療法（near-infrared photoimmunotherapy, NIR-PIT）について検討したものである。代表的なPDAC-CAF細胞株hPSC-5とヒトPDAC細胞株Capan-1を使用し、CAF特異的な細胞表面膜タンパク質FAP（fibroblast activation protein）に対する抗体に光感受性物質IR700（IRDye 700DX）を結合させたFAP抗体-IR700とNIR-PITの組み合わせによるhPSC-5傷害の至適条件を決定すると共に、本組み合わせがhPSC-5依存的なCapan-1の増殖を抑制できることを試験管内試験にて確認した。２つの細胞を共移植した担癌マウスに対する抗腫瘍効果の検討では、FAP抗体-IR700とNIR-PITの組み合わせに抗腫瘍効果は認められなかった。PDAC特異的に結合するrBC2LC-NにIR700を結合させたrBC2LC-N-IR700を用いた抗腫瘍効果検討実験においてもFAP抗体-IR700による上乗せ効果は見られなかった。一方、抗がん剤ゲムシタビン（GEM）とFAP抗体-IR700の併用療法はCapan-1の腫瘍形成を顕著に抑制することを実証した。

審査にあたり、まず副査の青山英史教授からPITの癌治療効果に関わる質問に対し、申請者はPITを利用した試験として高い増殖能を有する食道がんに対して有効性が報告されている。また、腫瘍本体を標的とするEGFR-PITやLectin-PITの有効性も報告されている。FAP-PITとLectin-PITの併用療法を試した結果では、Lectin-PITの効果が強すぎるため、FAP-PITの上乗せ効果は見られなかったと回答した。CAFを標的とする理由についての質問に対し、申請者はCAF依存的な免疫抑制をキャンセルすることを目的としたが、活性化や免疫細胞の集積については検討していないと回答した。近赤外線の有効深度についての質問に対し、申請者は約１cmであり、より深い腫瘍に対する治療法を確立するために針の先端部に光源を取り付けたデバイス等の開発が必要であると回答した。近赤外線の照射による熱傷の可能性についての質問に対し、申請者は本研究で使用した50モジュールにおいて熱傷は観察されなかったと回答した。未熟なCAFと成熟なCAFに対する治療効果についての質問に対し、申請者は分類した効果についての検討は行っていないと回答した。

次に副査の平田健司准教授から既存の局所療法に比べて今回の治療方法のメリットについての質問に対し、申請者は標的細胞特異的抗体と近赤外線照射部位の限定の組み合わせ

は腫瘍部位に限定した治療が期待できることから副作用は限定的であり、加えて免疫原性細胞死により誘発される免疫応答の惹起が期待できると回答した。CAF を標的とした理由についての質問に対し、申請者は CAF により形成される腫瘍間質の減少を主な目的としたと回答した。また免疫の関与についての質問に対し、申請者は本研究では検討していないと回答した。近赤外線照射による膵炎惹起の可能性についての質問に対し、申請者は本研究では検討していないが照射領域を絞ることにより発症の軽減は可能であると回答した。In vivo 試験では４群での検査となっているが他のコントロール実験は必要でないかの質問に対し、申請者は近赤外線照射単独では影響がないことを確認していると回答した。PET で CAF の観察が可能な FAPI トレーサーが報告されているが、どのように本研究に役立てられるかの質問に対し、今後検討してみたいと回答した。

主査の近藤亨教授から CAF の起源細胞の１つは膵星細胞であるが他腫瘍では間葉系幹細胞も CAF になることが報告されており、腫瘍部位に継続的にリクルートされてくるため効果は限定的ではないかの質問に対し、申請者はその可能性は否定できないものの治療を継続することにより効果は期待できると回答した。博士論文では CAF のマーカーである PDPN に対する抗体が hPSC-5 を認識できていないがこの理由は何かの質問に対し、申請者は CAF には様々な分類があり hPSC-5 は PDPN 陰性 CAF と考えていると回答した。本論文で使用した細胞を選択した理由についての質問に対し、申請者は使用した細胞は多くの研究者が利用している代表的な細胞であることが理由であると回答した。NIR-PIT を使用した本研究の目的の１つは腫瘍間質の減少であるが、期待される減少にはどのくらいの時間が必要かの質問に対し、申請者は未検討であり今後検討を考えたいと回答した。

全ての質問に対して申請者は文献的知見と実験結果をもって適切に回答した。また本研究で解明した研究成果の意義、今後解明すべき点を明確に理解し、次段階の研究指針や応用の方向性も十分把握していた。

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て申請者が博士（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。