氏　　名	西脇　紀之
授与した学位	博　　士
専攻分野の名称	医　　学
学位授与番号	博　甲第　6909 号
学位授与の日付	2023 年 9 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 （学位規則第 4 条第 1 項該当）
学位論文題目	Overcoming cancer-associated fibroblast-induced immunosuppression by anti-interleukin-6 receptor antibody （がん関連線維芽細胞による腫瘍免疫抑制の抗インターロイキン 6 受容体抗体による克服）
論文審査委員	教授 大塚基之　　教授 阪口政清　　教授 渡部昌実

学位論文内容の要旨

がん微小環境の主要構成要素であるがん関連線維芽細胞（CAFs）は、インターロイキン-6（IL-6）を介して腫瘍免疫抑制を誘導し、腫瘍の進行に貢献していることを、われわれは報告してきた。本研究において、食道癌患者の臨床検体では、IL-6 発現は CAFs と相関し、高 IL-6 症例では腫瘍免疫抑制状態であった。in vitro では、IL-6 は細胞増殖および線維芽細胞の CAFs への分化に寄与していた。さらに、IL-6 は Hypoxia induced factor 1α（HIF1α）の発現を増加させ、免疫細胞とのグルコース競合により腫瘍免疫抑制を誘導していた。in vivo では、抗 IL-6 受容体抗体は CAFs による免疫抑制を克服し、腫瘍進行を抑制した。同時に HIF1α 発現も制御していた。本研究により、すでに臨床応用されている抗 IL-6 受容体抗体は、腫瘍免疫抑制を克服し、がん治療に応用できる可能性が示唆された。さらに、IL-6 による免疫抑制への誘導メカニズムの一つとして HIF1α の介在が考えられた。

論文審査結果の要旨

予後の見込みにくい食道がんに対する新規治療の開発は臨床上の大きな課題である。

本研究では、がん微小環境における がん関連線維芽細胞（CAFs）によるインターロイキン-6（IL-6）産生と腫瘍免疫に関連して下記の知見を見出した。

・食道癌患者の臨床検体では、IL-6 発現は CAFs と相関し、高 IL-6 症例では腫瘍免疫抑制状態であ

・in vitro では、IL-6 は細胞増殖および線維芽細胞の CAFs への分化に寄与していた

・IL-6 は Hypoxia induced factor 1α（HIF1α）の発現を増加させ、免疫細胞とのグルコース競合により腫瘍免疫抑制を誘導する

・in vivo では、抗 IL-6 受容体抗体は CAFs による免疫抑制を克服し、腫瘍進行を抑制し、同時に HIF1α 発現も制御する

委員からは研究のどの部分を自身で担当したのか、IL6 産生細胞は CAF だけなのか、JAK 阻害剤ではどういう効果が得られるのか、HIF1 は STAT3 で制御されているのか、IL 6 単独での効果なのか、癌種による違いはないのか等についての質問が出たが、それぞれ質問の意図に応じて十分な回答をされた。

本研究は、抗 IL-6 受容体抗体が、腫瘍免疫抑制を克服しがん治療に応用できる可能性を示唆し、IL-6 による免疫抑制への誘導メカニズムの一つとして HIF1α の介在を明らかにした点で、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。