

氏名	河崎 健人
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 6977 号
学位授与の日付	2024 年 3 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	PD-L1-expressing cancer-associated fibroblasts induce tumor immunosuppression and contribute to poor clinical outcome in esophageal cancer (PD-L1 陽性癌関連線維芽細胞は食道癌において腫瘍免疫を抑制し臨床的転帰を不良にする)
論文審査委員	教授 尾崎敏文 教授 大塚基之 准教授 松岡賢市

学位論文内容の要旨

我々はこれまで、癌微小環境の主要構成細胞である癌関連線維芽細胞(CAFs)の機能解析をおこなってきた。本研究において、食道癌組織中に PD-L1 陽性 CAFs が存在することを発見し、癌細胞だけでなく CAFs における PD-L1 の発現が、腫瘍免疫を抑制させ、食道癌患者の予後不良と関連することを証明した。さらに、癌細胞と CAFs の相互作用は、*in vitro* および *in vivo* で相互に PD-L1 発現を上昇することが判明し、CAFs が豊富な *in vivo* モデルでは腫瘍内の CD8 陽性 T 細胞が減少し、FoxP3 陽性制御性 T 細胞が増加しており、腫瘍免疫が抑制された状態であった。抗 PD-L1 抗体は PD-L1 陽性癌細胞だけでなく、PD-L1 陽性 CAFs を抑制し、腫瘍免疫を活性化させ抗腫瘍効果を誘導することができた。本研究によって、PD-L1 陽性 CAFs の免疫チェックポイント阻害剤のバイオマーカーとしての可能性が期待される。従って、PD-L1 発現 CAFs は、腫瘍の進行を抑制し、宿主の腫瘍免疫を改善する癌治療の良い標的となり得る。

論文審査結果の要旨

本研究者は、食道癌組織中に PD-L1 陽性 CAFs が存在することを発見し、癌細胞だけでなく CAFs における PD-L1 の発現が、腫瘍免疫を抑制させ、食道癌患者の予後不良と関連することを証明した。さらに、癌細胞と CAFs の相互作用は、*in vitro* および *in vivo* で相互に PD-L1 発現を上昇することが判明し、CAFs が豊富な *in vivo* モデルでは腫瘍内の CD8 陽性 T 細胞が減少し、FoxP3 陽性制御性 T 細胞が増加しており、腫瘍免疫が抑制された状態であった。抗 PD-L1 抗体は PD-L1 陽性癌細胞だけでなく、PD-L1 陽性 CAFs を抑制し、腫瘍免疫を活性化させ抗腫瘍効果を誘導することができた。

本研究によって、PD-L1 陽性 CAFs の免疫チェックポイント阻害剤のバイオマーカーとしての可能性が期待される。PD-L1 発現 CAFs は、腫瘍の進行を抑制し、宿主の腫瘍免疫を改善する癌治療の良い標的となり得、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。