

氏 名	直井 勇人
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 7233 号
学位授与の日付	2025 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 機能再生・再建科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	CD106 in Tumor-Specific Exhausted CD8+ T Cells Mediates Immunosuppression by Inhibiting TCR Signaling (腫瘍特異的疲弊 CD8 ⁺ T 細胞に発現する CD106 は TCR シグナル伝達を阻害し免疫抑制を引き起こす)
論文審査委員	教授 阪口政清 教授 荒木元朗 教授 伊原木聰一郎

学位論文内容の要旨

腫瘍浸潤 CD8⁺T 細胞には、がん細胞を攻撃する腫瘍特異的 T 細胞と、非特異的なバイスタンダー T 細胞が含まれる。我々は、シングルセル RNA シーケンス (scRNA-seq) を用いて疲弊 CD8⁺T 細胞が腫瘍特異的 T 細胞であることを明らかにし CD106 (VCAM1 遺伝子によりコード) が特異的に高発現することを同定した。本研究では、T 細胞の CD106 の発現と T 細胞機能を評価し、慢性的な TCR 刺激により NF- κ B 経路を介して CD106 発現が増加することを確認した。また、VCAM1 を過剰発現させた T 細胞では TCR シグナルが抑制されることが示された。さらに、Vcam1f1/f1Cd8acre マウスを用いた解析では CD8⁺T 細胞での VCAM1 ノックアウトが腫瘍の増殖を抑制し、抗 PD-1 抗体との併用でさらに強い腫瘍抑制効果が得られた。これらの結果は、CD106 が腫瘍特異的疲弊 CD8⁺T 細胞に特異的に発現し、TCR シグナルの抑制を介して T 細胞機能の抑制に寄与していることを示している。CD106 は、がん免疫療法の新たなバイオマーカーおよび治療ターゲットとして有望であることが示唆された。

論文審査結果の要旨

腫瘍浸潤 CD8T 細胞の腫瘍による疲弊と腫瘍殺傷能力減退のメカニズムにはまだまだ未解明な点が残されている。本研究では、腫瘍浸潤疲弊 CD8T 細胞に CD106 (VCAM1) が特異的に発現していることの発見を基盤に、CD106 の CD8T 細胞腫瘍殺傷能力における機能的役割を見出すことを目的としている。研究から、CD106 は TCR/CD3 の CD3 に結合し、TCR を解除して TCR を細胞内にとりこませることで、CD8T 細胞の腫瘍攻撃能を減弱させていたことが示された。一連の研究データは高い説得力を持ち、CD106 のがん免疫療法における新たなバイオマーカーとしての可能性や治療標的としての有用性を示した重要成果として委員に認識された。

委員からは、がん種によって CD106 陽性 CD8T 細胞の数的変動はあるか、インテグリンで刺激されない CD8T 細胞特異的 CD106 は、他のものと構造的に違いがあるか (アイソフォームや糖鎖付加状態など)、CD106 自体は疲弊シグナルを発しないのか、PD-1 発現に影響しないのか、など多く質問があったが、本人の知見や他からの情報から、自身の考えを的確に話し、きちんと説得力を持って回答した。

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。