

氏 名	大川 祥
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 7342 号
学位授与の日付	2025 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	Colony-stimulating factor-1 receptor inhibitor augments osimertinib-induced anti-tumor immunity via suppression of macrophages in lung cancer harboring EGFR mutation (EGFR 遺伝子変異陽性肺癌におけるコロニー刺激因子-1 受容体阻害剤によるマクロファージ抑制を介したオシメルチニブ誘導性抗腫瘍免疫の増強)
論文審査委員	教授 寶田剛志 教授 中山雅敬 准教授 岡崎幹生

学位論文内容の要旨

【目的】EGFR-TKI では EGFR 変異陽性肺癌の完全な根治が困難である。Egfr 改変肺癌マウスモデルによりオシメルチニブ抵抗性腫瘍を作成し、その腫瘍微小環境（TME）における腫瘍免疫を増強する因子の探索を行った。【方法】C57BL/6J マウスの背部皮下に Egfr 変異肺癌細胞を移植し、オシメルチニブ投与後の残存組織をデジタル空間プロファイリング（DSP）、免疫組織化学染色（IHC）、フローサイトメトリー（FCM）で解析した。【結果】オシメルチニブ投与後の TME では、DSP で CD8⁺ T 細胞および M2 マクロファージ関連遺伝子発現の上昇が確認され、IHC、FCM でも CD8⁺ T 細胞および CD206⁺マクロファージの増加が認められた。オシメルチニブと CSF1R 阻害剤ペキシダルチニブの併用により、M2 マクロファージが減少し、CD8⁺ T 細胞による抗腫瘍免疫が増強した。【結語】EGFR 変異陽性肺癌においてオシメルチニブは CD8⁺ T 細胞を介した抗腫瘍免疫を誘導する。CSF1R 阻害剤は M2 マクロファージを抑制することでこの抗腫瘍免疫を増強する。

論文審査結果の要旨

本論文は、EGFR 変異を有する非小細胞肺癌（NSCLC）におけるオシメルチニブ（第三世代 EGFR-TKI）治療中に出現する「パーシスター癌細胞」に対し、腫瘍免疫が及ぼす影響とその回避機構を明らかにし、さらに CSF1R 阻害薬 pexidartinib との併用により免疫抑制性マクロファージを標的とした免疫強化戦略を提案したものである。まず筆者は、EGFR exon 19 欠失を有する同系移植腫瘍マウスモデルを構築し、オシメルチニブ投与によって一過性に CD8⁺ T 細胞が腫瘍微小環境（TME）に浸潤し、PD-1 や LAG-3 陽性となるなど、活性化傾向を示すことを示した。しかしながら、治療後も腫瘍は完全に消失せず、再発が観察されたことから、「パーシスター癌細胞」が T 細胞応答を免れる機構の存在を示唆した。次に、デジタル空間トランスクリプトミクス（GeoMx DSP）、IHC・FCM 解析を駆使して、オシメルチニブ治療後の TME では CD206⁺ M2 型マクロファージが優位に存在することを明らかにした。これらのマクロファージは、免疫抑制性サイトカインや抗原提示の低下を介して、CD8⁺ T 細胞の細胞傷害活性を阻害している可能性がある。この仮説を検証するために、CSF1R 阻害薬 pexidartinib をオシメルチニブと併用したところ、M2 マクロファージの有意な減少および CD8⁺ T 細胞のグランザイム B や CD107a 発現の上昇が観察され、抗腫瘍効果の増強が確認された。また、CD8 除去実験により、この併用効果が CD8⁺ T 細胞依存的であることが示された。以上の成果は、EGFR-TKI により誘導される腫瘍免疫を再活性化する戦略として、CSF1R 阻害薬の併用が有望であることを前臨床モデルにより初めて示したものであり、免疫チェックポイント阻害剤が奏功しにくい EGFR 変異肺癌に対する新規免疫治療の可能性を拓くものである。

本論文は、トランスレーショナル研究の観点からも高い完成度を有し、実験系の構築、データの整合性、仮説検証の明確さに優れている。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。