

氏名	加藤 卓也
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 5889 号
学位授与の日付	平成31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	Cancer-Associated Fibroblasts Affect Intratumoral CD8 ⁺ and FoxP3 ⁺ T Cells via Interleukin 6 in the Tumor Microenvironment (癌関連線維芽細胞は、癌微小環境において IL6 を介して腫瘍内 CD8 ⁺ と FoxP3 ⁺ T 細胞に影響を与える)
論文審査委員	教授 鶴殿平一郎 教授 阪口政清 准教授 渡部昌実

学位論文内容の要旨

癌微小環境において癌関連線維芽細胞(Cancer-associated fibroblasts: CAFs)は腫瘍増殖に重要な役割を果たしている。我々は腫瘍免疫抑制を担う腫瘍浸潤リンパ球(Tumor-infiltrating lymphocytes: TILs)を CAFs が制御しているどうかを検証した。食道癌切除標本において、CAFs と CD8⁺ TILs は負の相関があり、逆に FoxP3⁺ TILs とは正の相関を認め、CAFs は腫瘍免疫抑制に関連していることを証明した。次に様々な癌細胞株で刺激した線維芽細胞からは、正常の線維芽細胞と比較し IL6 が高度に分泌されることを突き止めた。IL6 高濃度腫瘍モデルにおいて、BALB/c マウスでは、IL6 は皮下腫瘍を有意に増大させ、腫瘍内の CD8⁺ TILs は減少し、FoxP3⁺ TILs が上昇する免疫抑制状態を呈していた。最後に、抗 IL6 抗体で CAFs 共接種皮下腫瘍を治療すると皮下腫瘍の増殖を抑えるだけでなく、腫瘍内の免疫抑制状態の TILs を改善させる結果が得られた。CAFs は腫瘍微小環境において IL6 を介し TILs を腫瘍免疫抑制状態へと制御していることが認められた。抗 IL6 抗体は宿主腫瘍免疫を改善させ、既存の免疫療法の効果を増強し得る可能性があることが示唆された。

論文審査結果の要旨

腫瘍微小環境における癌関連線維芽細胞(Cancer-associated fibroblasts: CAFs)は腫瘍の増大とそれを食い止めようとする免疫系の抑制に際し、重要な役割があると考えられている。

本研究では、食道がん切除標本を用いて CAFs の存在と CD8⁺ 細胞浸潤は負の相関がある一方、Foxp3⁺ 制御性 T 細胞とは正の相関があることを明らかにした。ヒト研究で得られた知見を動物実験で検討するために、癌細胞株と線維芽細胞を共培養したところ、線維芽細胞から大量の IL-6 が分泌された。また、その癌細胞と線維芽細胞をマウスに移植すると、癌細胞株単独の移植に比較し優位に増殖が進行することを認めた。その際、CD8⁺ 細胞浸潤の減少と Foxp3⁺ 制御性 T 細胞の増加を認めた。さらに、IL-6 の中和抗体を投与することにより、これらの現象が全て消失した。

本研究は、CAFs の産生と免疫抑制に関わる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。