

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 熊谷 尚悟

論 文 題 目

An Oncogenic Alteration Creates a Microenvironment that Promotes
Tumor Progression by Conferring a Metabolic Advantage to
Regulatory T Cells

腫瘍遺伝子変異が制御性T細胞を腫瘍微小環境に誘導する機構に関する代謝的観点からの基礎的検討

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

近藤 豊 

名古屋大学教授

委員

木村 宏 

名古屋大学教授

委員

岡島 徹也 

名古屋大学教授

指導教授

西川 博嘉 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

これまで胃がんにおいて特定の遺伝子変異が免疫応答に与える影響は明らかではなかった。本研究により *RHOA* 変異胃がんでは、腫瘍微小環境に制御性 T 細胞の浸潤が多く抗腫瘍免疫応答が弱いという特徴があることが明らかになった。がんドライバー遺伝子変異である *RHOA* 変異によるシグナルは従来がん細胞の生存や増殖に関わると考えられてきたが、それだけではなく、脂肪酸を合成することで制御性 T 細胞の生存、活性化に有利な環境を形成し、強い免疫抑制性腫瘍微小環境を形成しているという新しい概念が示された。制御性 T 細胞は炎症性の腫瘍微小環境に浸潤すると考えられてきたが、本研究によりがん細胞自身が多数の制御性 T 細胞が存在できる環境を提供しているということが明らかになり、制御性 T 細胞を標的としたがん免疫療法の新たな展開につながると考えられた。特に *RHOA* 変異胃がんでは、*RHOA* 変異の下流シグナルである PI3K を阻害し、抗 PD-1 抗体と併用治療を実施すると治療抵抗性が改善する可能性が示され、今後の新たな胃がん治療戦略につながることが期待される。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. *RHOA* 変異はほぼ全例がびまん性胃癌に検出され特異性が極めて高いと考えられ、びまん性胃癌の約 25% を占めると報告されている。病理学的に *RHOA* 変異びまん性胃癌は 多くが Borrmann3 型、潰瘍浸潤型の腫瘍を形成する。
2. 胃がん以外では血管免疫芽球形 T 細胞リンパ腫、成人 T 細胞白血病/リンパ腫において *RHOA* 変異が 5~15% の頻度で報告されている。
3. マウス消化管癌細胞株である MC-38 に野生型 *RHOA* と Y42C 変異 *RHOA* をそれぞれ強制発現させ、マウスに皮下接種し腫瘍浸潤リンパ球を解析した。Y42C 変異 *RHOA* 腫瘍の腫瘍微小環境では制御性 T 細胞が多く浸潤し抑制活性が高いことが判明した。Y42C 変異 *RHOA* を強制発現させた細胞株の脂肪酸合成酵素 (*Fasn*) 遺伝子をノックダウンしマウスに皮下接種したところ、腫瘍間質中の脂肪酸濃度は減少し腫瘍に浸潤する制御性 T 細胞は減少した。
4. EB ウイルス関連胃がんは胃がん全体の約 10% を占め、免疫応答を惹起しやすくがん免疫療法が奏功しやすいと報告されている。
5. PI3K β 阻害剤は PTEN deficiency に依存した AKT シグナルを抑え、血球系への作用が少ないことが知られている。本研究でも *RHOA* 野生型腫瘍に PI3K β 阻害剤を用いて治療したところ、血球系への影響は認められなかった。
6. *RHOA* 変異腫瘍と *RHOA* 野生型腫瘍に浸潤する CD8 陽性 T 細胞に発現する PD-1 を比較したところ、*RHOA* 変異腫瘍において有意に PD-1 発現が低いことが判明した。

本研究は、胃がんに対するがん免疫治療の奏効を改善する上で重要な知見を提供した。以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	熊谷 尚悟
試験担当者	主査	近藤 豊	副査 ₁	木村 宏
	副査 ₂	岡島 徹也	指導教授	西川 博高
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>RHOA</i>変異胃がんの頻度と特徴について 2. 胃がん以外の癌種における<i>RHOA</i>変異について 3. In vivoでの腫瘍中脂肪酸濃度と制御性T細胞の関係について 4. EBウイルス関連胃がんについて 5. PI3K阻害剤の免疫細胞に与える影響について 6. CD8陽性T細胞のPD-1発現について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、分子細胞免疫学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				