

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 宮井 雄基

論 文 題 目

Meflin-positive cancer-associated fibroblasts enhance tumor response  
to immune checkpoint blockade

(メフリン陽性がん関連線維芽細胞は免疫チェックポイント阻害の  
抗腫瘍効果を増強する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 鈴木 洋

名古屋大学教授

委員 籠谷 勇紀

名古屋大学教授

委員 衣斐 寛倫

名古屋大学教授

指導教授 安藤 雄一

別紙 1 - 2

## 論文審査の結果の要旨

今回、間葉系幹細胞あるいは間質細胞のグリコシルホスファチジルイノシトールアンカー型タンパク質マーカーとして同定されたメフリンの発現を特徴とするがん関連線維芽細胞(CAF)サブセットを同定し、その多寡が非小細胞肺がん患者および同種腫瘍移植マウスモデルにおけるICI治療への良好な予後および奏効率と相関することを見た。さらに、CAFにおけるメフリン発現の誘導は、同種腫瘍移植マウスにおけるICI治療への反応を増強することを見出した。これらの結果は、抗腫瘍免疫を抑制し、ICI治療の失敗と関連するCAFサブセットを同定した他の研究とともに、CAFの不均一性がICI治療に対する腫瘍の反応性を決定することが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 免疫細胞と線維芽細胞、いずれが先に腫瘍に集簇するかを結論付ける報告は未だないが、腫瘍病変のごく初期段階より線維芽細胞が集簇することを示した報告はある。さらに、自然発癌モデルマウスや非小細胞肺がんの初期病変の病理学的解析において、線維芽細胞、特にメフリン陽性線維芽細胞の集簇は見られるものの、免疫細胞の浸潤が明らかでない症例が目立ち、線維芽細胞の集簇が盛んながらそうでないがんがあり、がんの種類によって状況が異なる可能性もあるが、線維芽細胞が先に集簇し、免疫細胞が同時あるいは遅れて集簇すると考えている。
2. メフリン分子が骨形成タンパク質(BMP)やコラーゲン架橋酵素であるリシリオキシダーゼ(LOX)と免疫沈降法にて結合が確認されている。メフリン分子は、BMPシグナルを増強、あるいはLOX酵素活性を阻害することで、纖維化を抑制する方向に働くことを示した報告がある。ICI治療の効果への影響に関しては、これらの分子機序では説明が困難であり、メフリン分子あるいはメフリン陽性細胞のさらなる機能解明が今後の課題と考えている。
3. 現在、様々ながんでCAFの分類が行われており、分類が乱立している。CAFの草分け的分類は、肺がんにおけるinflammatory CAF(iCAF)、myofibroblastic CAF(myCAF)である。肺がんにおいては、メフリン陽性CAFはいずれとも一部が重なる集団という報告がある。肺がんにおいても同様の分類が使用されることがあるが、単一細胞トランск립トーム解析の結果から、iCAF、myCAFとも異なる集団であることを本研究で示している。

本研究は、ICI治療の効果を促進するCAFサブセットの存在を示唆し、CAFの機能と多様性、ひいてはがん及びがん微小環境についての理解を深める上で、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。

別紙2

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号	氏 名	宮井 雄基
試験担当者	主査 鈴木 洋 副査 <sub>2</sub> 衣斐 寛倫	副査 <sub>1</sub> 籠谷 勇紀 指導教授 安藤 雄一	

(試験の結果の要旨)

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。

1. がん関連線維芽細胞と免疫細胞、微小環境に集まる順序について
2. メフリンの分子メカニズムについて
3. メフリン陽性がん関連線維芽細胞のフェノタイプについて

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、化学療法学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。