

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 村松 知昭

論 文 題 目

Newly emerged immunogenic neoantigens in established tumors enable hosts to regain immunosurveillance in a T cell-dependent manner

(免疫逃避機構を確立した腫瘍へのネオアンチゲン誘導によるT細胞依存性の免疫監視機構の回復)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主査委員

秋山 真志 

名古屋大学教授

委員

藤山 実三 

名古屋大学教授

委員

小寺泰弘 

名古屋大学准教授

指導教員

内田 醍直史 

別紙 1 - 2

論文審査の結果の要旨

今回、ドキシサイクリン(DOX)によって誘導される遺伝子発現制御システムを利用して、免疫逃避機構を獲得し生着した後に、免疫原性の高いネオアンチゲンを誘導するマウスモデルを作成した。ネオアンチゲンが誘導されたマウスでは、腫瘍縮小効果の増強を認めた。また腫瘍浸潤リンパ球(TIL)中に、ネオアンチゲン特異的なCD8⁺T 細胞の存在を確認した。それらは、免疫チェックポイント阻害薬との併用で、さらに効果が増加していることが確認された。これらのことから、新たに出現したネオアンチゲンに対する CD8⁺T 細胞応答が、効果的な癌治療につなが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.免疫逃避能を獲得した腫瘍に新たにネオアンチゲンを出現させる方法として、化学療法や放射線療法は、細胞破壊によって、ネオアンチゲンや DAMPs を放出させると考えられている。また DNA 損傷による新たなネオアンチゲンの産生に寄与する可能性も示唆されている。これらの新たに出現したネオアンチゲンが CD8⁺T 細胞の標的となり、免疫チェックポイント阻害薬で、CD8⁺T 細胞応答が増強されるか検討する必要がある。

2.免疫逃避能の獲得の機序として、既存のネオアンチゲンの慢性的な刺激により T 細胞が機能不全に陥ることや、腫瘍微小環境の抗原提示細胞の障害と考えられている。今回新たに出現したネオアンチゲンに対する CD8⁺T 細胞応答をきっかけに、腫瘍微小環境においてそれらの免疫細胞にどのような変化が生じているのか、網羅的な解析が必要と考えられる。

3.放射線照射した局所以外に転移巣にも縮小するアブスコパル効果の報告もあり、局所に出現させたネオアンチゲンに対する CD8⁺T 細胞が転移巣にも効果がある可能性は十分に考えられる。GFP などの蛍光タンパクを利用して、T 細胞の動態を追跡するなどの方法を検討する。

本研究は、免疫チェックポイント阻害薬の抵抗性を克服するための、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	村松 知昭
試験担当者	主査 秋山 真克 副査 1、寺本 弘	副査 1 指導教員	秋山 真克 寺本 弘
(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. 臨床での抗原性の高いネオアンチゲンの発現方法について。2. ネオアンチゲンが誘導されるシステムの今後の展望について。3. 局所で発現したネオアンチゲンの転移巣への効果について。 <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、泌尿器科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。</p>			