

Immune evasion in lung metastasis of leiomyosarcoma: upregulation of EPCAM inhibits CD8⁺ T cell infiltration

金堀, 将也

<https://hdl.handle.net/2324/7182364>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : © The Author(s) 2024



(別紙様式2)

氏 名	金堀 将也
論 文 名	Immune evasion in lung metastasis of leiomyosarcoma: upregulation of EPCAM inhibits CD8 ⁺ T cell infiltration
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 相島 慎一 副 査 九州大学 教授 吉住 朋晴 副 査 九州大学 教授 江藤 正俊

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【背景】平滑筋肉腫は悪性軟部腫瘍の中で一般的な組織型であり、進行期の患者には有効な治療法がない。遠隔転移の主な部位である肺転移は最大の予後因子であり、肺転移を標的とした治療法の確立は極めて有効と考えられる。申請者らは悪性軟部腫瘍の肺転移巣の免疫環境を解析し、免疫療法の新たな標的を探索した。

【方法】悪性軟部腫瘍患者38人の原発巣と肺転移巣の免疫環境を免疫組織学的に解析した後、平滑筋肉腫患者6人の原発組織と肺転移組織を対象に遺伝子発現解析を行った。最後に、ヒト平滑筋肉腫細胞株を用いて、同定された遺伝子の免疫細胞に対する影響をin vitroで検討した。

【結果】免疫組織化学的解析の結果、平滑筋肉腫の肺転移巣では原発巣と比較してCD8⁺細胞が有意に減少していた。平滑筋肉腫の肺転移巣で優位に発現上昇した遺伝子のうち、上皮細胞接着分子(EPCAM)はCD8⁺細胞数と強い負の相関を示した。Transwell assayの結果、ヒト平滑筋肉腫細胞株のEPCAMを阻害またはノックダウンした条件培地ではCD8⁺T細胞の遊走が有意に増加した。

【結論】EPCAMは平滑筋肉腫の肺転移巣において発現上昇し、CD8⁺T細胞の腫瘍浸潤を阻害することが示唆された。この知見はEPCAMが免疫逃避に関与するという新規かつユニークな役割を明らかにしたものであり、EPCAMが平滑筋肉腫の新規治療標的となる可能性を示唆している。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数(11名)であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。