

Antigen-presenting cancer associated fibroblasts are involved in tumor progression by inducing regulatory T cells in Gastric Cancer

胡, 元灝

<https://hdl.handle.net/2324/7396181>

出版情報 : Kyushu University, 2025, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (4)



(別紙様式2)

氏名	胡元灝
論文名	Antigen-presenting cancer associated fibroblasts are involved in tumor progression by inducing regulatory T cells in Gastric Cancer (抗原提示癌関連線維芽細胞は胃癌において制御性T細胞を誘導することにより腫瘍進行に関与する)
論文調査委員	主査 九州大学 教授 江藤 正俊 副査 九州大学生体防御医学研究所 教授 馬場 義裕 副査 九州大学 教授 馬場 英司

論文審査の結果の要旨

MHCクラスIIを高発現する抗原提示性癌関連線維芽細胞 (antigen-presenting CAFs, apCAF) は、制御性T細胞 (Tregs) の誘導を通じて癌における免疫逃避に関与することが報告されている。しかし、胃癌 (GC) におけるapCAFの存在およびその具体的な役割は未だ明らかではない。

申請者らは、シングルセルRNAシーケンシング (scRNAseq) によりGCにおけるCAFサブタイプを同定した。免疫蛍光染色 (IF) および免疫組織化学染色 (IHC) を用いてapCAFおよびTregの存在と数を評価した。さらに、臨床データおよび公的データベースを用いてapCAFとTregの相関を解析した。加えて、皮下移植モデルマウスに対してフローサイトメトリー解析を実施した。GSEAおよびGSVAなどの解析を通じて、関連するシグナル経路も検討した。

IFおよびIHCの結果から、GCのステージIからIIIにおいて、apCAFおよびTregの数が段階的に増加することが観察された。ステージIVではapCAFの数が著しく減少した一方で、Tregの数に有意な減少は見られなかった。パブリックデータセットの解析により、GC患者ではapCAFおよびTregマーカー遺伝子の発現レベルが健常者と比較して有意に高く、両者の間に正の相関が認められた。また、これらの遺伝子を高発現する患者では全生存期間が短い傾向が示された。マウスモデルにおいても、腫瘍の進行とともにapCAFの増加が確認された。さらに、GSEAおよびGSVAの結果は、GCにおけるapCAFの高発現が腫瘍進行関連経路およびTregの誘導と関連していることを示した。

結論として本研究により、GCにおいてapCAFがTregの産生に寄与し、その量がステージIからIIIにおける予後と逆相関することが明らかとなった。

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。

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。