

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

中村 貴香

主論文の題目
および
掲載・審査委員

題目 Interleukin-34 Cancels Anti-tumor Immunity by PARP Inhibitor
(インターロイキン 34 は PARP 阻害薬による抗腫瘍免疫をキャンセルする)

掲載誌 Journal of Gynecologic Oncology 2023; 34: e25

主査 山本 博幸
副査 呉 文文
副査 古屋 直樹

[論文の要旨・価値] 緒言：PARP 阻害薬 (PARPi) は相同組換え欠損を有する卵巣癌の新規治療選択であるが、多くの患者で治療抵抗性となる。本研究では、炎症性サイトカインである IL-34 が腫瘍微小環境 (TME) 調節を介し卵巣癌に対する PARPi の治療効果にどのような影響を与えるかを検証することを目的とした。方法：ヒト卵巣漿液性癌 TCGA データセットから mRNA データを用いて、生存解析を行った。マウス卵巣癌細胞株 (HM-1) とマウス乳癌細胞株 (4T1) を用いて、*in vitro* 増殖アッセイや *in vivo* アッセイで PARPi の抗腫瘍効果を解析した。さらにそれらの *Brcal* および *Il34* 欠損細胞株を作成し、*in vivo* アッセイで、PARPi の治療効果評価や腫瘍浸潤免疫細胞の解析などを行った。結果：*Il-34* 高発現はヒト卵巣漿液性癌の全生存期間 (OS) に対する独立した予後不良因子であった。*in vitro* で認めた PARPi の *Brcal* 欠損細胞に対する増殖抑制効果は、*in vivo* では認めなかった。*in vivo* では、*Brcal* および *Il34* の両欠損細胞株において PARPi の腫瘍抑制効果を認めた。腫瘍浸潤免疫細胞の解析で、PARPi 治療による抗腫瘍効果に Cd8⁺T 細胞が必須であることや、PARPi 治療は、IL-34 非存在下で Xcr1⁺DC (交差提示樹状細胞) -Cd8⁺T 細胞軸の活性化を介した抗腫瘍免疫性 TME の形成を促すが、IL-34 存在下ではそれを強力に阻害することが明らかとなった。以上から、腫瘍由来 IL-34 による抗腫瘍免疫抑制性 TME 形成という、PARPi 治療に対する新規耐性機構が明らかとなった。結論：IL-34 は、卵巣癌における予後不良および PARPi 治療耐性予測マーカーとなりうること、さらに新たな治療標的となることが示された。従って、医学的に大変価値が高い研究であり、学位に値すると評価した。

[審査概要] 審査は、主査 1 名、副査 2 名および 1 名の陪席のもと実施された。冒頭に 20 分の PC を用いたプレゼンテーション、その後に 40 分の質疑応答が行われた。使用したスライドは事前に十分準備をしたことをうかがわせ、わかりやすい発表だった。研究方法、結果、考察に関して、基礎的、臨床的に多岐にわたる質問があり、それら全てに対して丁寧かつ明確に回答した。

最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語 (英語) 試験等の評価] 申請者は、今回信頼性の高い論文を作成公表しており、研究能力と専門的学識を十分兼ね備え、研究発表、質疑応答を通じて審査における態度は誠実かつ謙虚で、さらに礼儀正しかった。英語読解力は引用文献に用いた文献のアブストラクトを訳してもらうことで評価し、十分な読解力を有すると判断した。従って、申請者は、学位授与に値する人物であると判断した。