論文審査の要旨及び担当者

報告番号	㊙ 乙 第　　号	氏　名	谷　川　智　彦

論文審査担当者　　主　査　内科学　片　岡　圭　亮
先端医科学（がん免疫）　籠　谷　勇　紀　　内科学　田野崎　隆　二
臨床検査医学　松　下　弘　道
学力確認担当者：　　審査委員長：籠谷　勇紀
試問日：2025年 1月29日

（論文審査の要旨）

論文題名：Modeling NK-cell lymphoma in mice reveals its cell-of-origin and microenvironmental changes and identifies therapeutic targets
（NK細胞腫瘍マウスモデルの構築による細胞起源と微小環境の解明および新規治療標的分子の同定）

節外性NK/T細胞リンパ腫（ENKL）の遺伝子異常やEBウイルス感染が腫瘍発生や進展に与える役割は不明である。本研究では、ヒトNK細胞腫瘍を模倣する遺伝子改変マウスモデルを開発し、細胞起源を明らかにした。また、腫瘍免疫微小環境の評価と発現解析により、CXCL16、KLRG1、MYCが治療標的となる可能性を見出した。

審査では、マウスのNK細胞におけるNcr1の発現開始時期と発現率について問われた。ほぼ全てのマウスNK細胞が未熟な段階からNcr1は発現していると回答された。ヒトのENKLで*TP53*が欠損するのが一般的か問われた。当研究室の解析で*TP53*は20%と高頻度に変異が認められたと回答された。腫瘍発症に関わる分子について問われた。LMP1のみ発現させたモデルでは腫瘍を発症せず、*Trp53*欠損モデルでは腫瘍を発症したため、腫瘍発症には*Trp53*の欠損が必要であり、LMP1は腫瘍発症を促進させると回答された。本マウスモデルでcDC1によるT細胞活性化の可能性について問われた。本研究ではT細胞活性化は否定できないが、*Ro/e*とフローサイトメトリーの評価で脾臓と唾液腺のCD4、CD8陽性T細胞数が減少していたため、T細胞を介した抗腫瘍効果よりCXCL-CXCRシグナルによる腫瘍促進効果が主な機能だと考えていると回答された。IFN-γにより免疫の活性化と腫瘍免疫微小環境への影響について問われた。樹状細胞が増殖し腫瘍細胞増殖を支持すると考えているが、免疫活性化については今後検討が必要と回答された。腫瘍免疫微小環境の変化は腫瘍発症に必須の変化か問われた。本研究ではCXCL-CXCRシグナルは治療標的としてのみ評価したと回答された。eIF4A阻害薬を抗CXCL16抗体ではなく抗KLRG1抗体薬と併用した理由を問われた。*Trp53*欠損LMP1発現マウスモデルで抗KLRG1抗体薬の生存延長効果が限定的であり、また抗KLRG1抗体薬は封入体筋炎に対する臨床試験が行われているため、抗CXCL16抗体薬よりも早期の臨床応用が可能と考えられるためと回答された。ケモカインは通常細胞の遊走や接着に関与し、細胞増殖に関与しないが、今回は腫瘍細胞が増殖したのはどのような下流シグナルが関与しているのか問われた。また、抑制性受容体であるKLRG1に対する抗体薬がなぜ抗腫瘍効果を示したのか、ADCC活性があるのかと問われた。これらに関しては、本実験では検討しておらず、今後の課題であると回答された。

以上、本研究は、腫瘍免疫微小環境の変化が腫瘍発症に必須の変化かどうか、また抑制性受容体であるKLRG1の阻害による抗腫瘍効果の作用機序など、今後さらに検討すべき課題を残すものの、腫瘍発症様式と腫瘍免疫微小環境をマウスモデルで再現し、新規治療標的分子を発見した点で有意義な報告であると評価された。