

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏 名	荘 所 一 典
論文審査担当者 主 査 泌尿器科学 大 家 基 嗣 先端医科学（がん免疫） 籠 谷 勇 紀 病理学 関 根 茂 樹 内科学 金 子 祐 子 学力確認担当者：金井 隆典 審査委員長：籠谷 勇紀 試問日：2025年 2月10日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Multiplexed Spatial Imaging at the Single-Cell Level Reveals Mutually Exclusive Expression of B7 Family Proteins (多重免疫染色による空間解析から示された単一細胞レベルのB7ファミリー分子発現プロファイルとがん免疫微小環境における意義)				
膀胱癌におけるがん免疫療法は既存の免疫チェックポイント阻害剤のみでは奏効率が低く、本研究では次世代免疫チェックポイント阻害剤となりうる候補分子の同定を目的としてB7ファミリー分子を包括的に解析した。膀胱癌においてはB7-H4の発現が予後との相関が強く、その背景として特徴的ながん免疫微小環境の形成が示唆された。 審査ではまずB7-H4を発現している細胞にT細胞が近接しづらいメカニズムとしてどのようなケモカインが関わっているかについて問われた。B7-H4のシグナル伝達の経路は解明されていないが、過去の報告ではB7-H4のシグナル伝達が行われるとIFNγの分泌が抑えられることが報告されており、それによりT細胞のエフェクター機能や増殖が抑えられる可能性がある」と回答された。続いて、B7ファミリー分子同士が排他的に発現するメカニズムについて問われた。現時点ではレセプターが不明瞭な分子もあるため、メカニズムの推察は難しいと回答された。 次に画像解析における単一細胞レベルの各分子の陽性・陰性の判断基準や高発現と低発現のカットオフ値の決め方について問われた。陽性・陰性の判断は、当教室で従来から用いている数値を陽性のカットオフ値として用い、高発現・低発現のカットオフ値は各分子の陽性率と全生存率でROC曲線を描き、感度と特異度が最も高くなる値としたと回答された。続いてB7-H4の免疫染色では細胞膜以外の部分も染色されており、染色部位による分子の働き方の違いも今後の研究課題ではないかと助言をいただいた。また、今回の多重免疫染色に上皮マーカーの染色を加えることで、腫瘍細胞と免疫細胞に発現した分子を分けて解析ができるのではないかと、Tissue microarray (TMA) を用いた解析では腫瘍内のheterogeneityを十分に解析できていない可能性があるため大きい切片で解析を行うことでさらなる知見が得られるのではないかと助言をいただいた。 次に、B7-H5のように発現率が低い細胞で高発現・低発現のカットオフ値を決めて解析することの妥当性に関し考察すべきであると助言をいただいた。また、過去の報告では、免疫チェックポイント分子が共発現していると予後が悪いとする報告が多く、B7-H5とPD-L1が排他的に発現していることと免疫チェックポイント阻害剤併用により期待される効果の関連性をさらに考察すべきであると助言をいただいた。また、リガンドレセプターのシグナル伝達は細胞同士が近接して行われるため、B7-H4のレセプターはCD8のみとは限らず、B7-H4陽性細胞に近接している免疫細胞を解析することでさらなるがん免疫微小環境の探求ができるのではないかと助言をいただいた。 以上、B7ファミリー分子と免疫細胞との関わりについてさらに検討すべき課題や今後の研究の発展が必要だが、膀胱癌における新たな治療へ繋がる可能性がある点において有意義な研究であると評価された。				