

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 Muhammad Baghdadi

主査 教授 西村 孝司
審査担当者 副査 教授 上出 利光
副査 教授 秋田 弘俊
副査 教授 瀬谷 司

学位論文題名

TIM-4 blockade augments therapeutic efficacy of cancer therapy by immune-mediated mechanisms
(TIM-4 阻害は免疫介在性メカニズムによって癌治療効果を増強する)

腫瘍微小環境は樹状細胞 (DC) やマクロファージ (M0) の機能不全を誘導することで抗癌免疫応答の抑制に寄与していることが判明している。TIM4 は免疫寛容の維持に重要な分子であることが判明しているが、その腫瘍免疫応答に及ぼす役割については不明である。よって本研究では DC や M0 における TIM4 発現及び抗腫瘍免疫応答に与える影響を検討した。腫瘍関連 DC や M0 では脾臓など正常組織と比較して TIM4 発現が極めて高発現すること、TIM4 は DC や M0 を介した抗原提示能を負に制御することで腫瘍特異的 CTL 誘導を障害することを明らかとした。更に、マウス腫瘍の皮下移植モデルを対象に抗 TIM4 抗体の治療効果を検証した結果、抗 TIM4 抗体は腫瘍特異的 CD8⁺T 細胞誘導を改善することで、抗癌剤による抗腫瘍効果を有意に改善することが明らかになった。更に、抗 TIM3 抗体と抗 TIM4 抗体併用は抗 TIM4 抗体単独と比して、癌ワクチンによる抗腫瘍効果を更に増強することを明らかとした。

発表後、副査の上出利光教授より TIM4 を誘導する腫瘍由来因子、抗癌剤抵抗性腫瘍と感受性腫瘍における腫瘍内ミエロイド細胞における TIM4 発現の変化、抗 TIM4 抗体の長期的な効果の検証について、副査の瀬谷司教授より抗体の至適使用条件、ミエロイド細胞以外の免疫細胞における TIM4 発現誘導、TIM3 による自然免疫の抑制機構について、副査の秋田弘俊教授より免疫細胞サブセットにおける TIM4 発現、TIM4 によるシグナル伝達の分子機構について、主査の西村孝司教授より TIM4 のリガンド、TIM4 による免疫抑制機構、CD4⁺T 細胞の関与について質問があった。申請者はその主旨をよく理解し、自らの研究内容と文献的考察を混じえて適切に回答した。ただし、TIM4 発現を誘導する因子の同定や TIM4 によるシグナル伝達の分子機構については、今後の課題として検討の必要性を強調した。

本論文は、腫瘍微小環境における DC や M0 での TIM4 発現動態や抗腫瘍免疫機構を解明したこと、抗 TIM4 抗体が既存の抗癌剤による抗腫瘍効果の増強効果を有することを明らかにした点で高く評価された。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。