

(様式 17)

## 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 大野 陽介

審査担当者	主査	教授	佐藤 典宏
	副査	教授	瀬谷 司
	副査	准教授	北村 秀光
	副査	教授	田中 伸哉

### 学位論文題名

Studies on functional regulation of human dendritic cells by IL-6/STAT3 signaling pathway and the effects of anti-tumor immunity in a tumor microenvironment  
(IL-6/STAT3 シグナル経路によるヒト樹状細胞の機能制御と抗腫瘍免疫への影響に関する研究)

IL-6/STAT3 シグナル経路はがん微小環境下での樹状細胞の機能制御に関与することから、がん免疫治療の臨床的な有効性を高めるための有望なターゲットとなり得るとの発表内容であった。

審査にあたり、まず副査の田中教授から、IL-6/STAT3 シグナル経路のがん細胞自体の増殖や生存に関与する可能性について質問された。申請者は、一部のがん腫において IL-6 自体が腫瘍増殖に重要な役割を果たしている報告があること、IL-6 中和抗体を使用した臨床試験において一部ではあるが有効例が存在することを回答した。次に、副査の瀬谷教授から、単球から誘導した樹状細胞を使用した事由、がん組織から採取した CD11b<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup> 細胞の定義付けについて質問された。申請者は、この細胞集団はヘテロな集団であり、今後詳細に精査する必要があるが、末梢血中の同様な細胞集団が腫瘍内に浸潤したことによる総和として T 細胞を活性化させる機能が低下していると考えている旨回答した。次に、主査の佐藤教授より、実際に IL-6 を標的とした治療を実施する場合に、どのような治療方法が考えられるのか質問された。申請者は、過去の報告からも化学療法との併用療法が期待できるのではないかと考えると回答した。最後に、副査である北村准教授より、IL-6 が樹状細胞からの IL-12 産生量を減弱させるメカニズムと抗 PD1 抗体を使用したがん治療との区別化について質問された。申請者は pSTAT3 の活性化が Nf-kb の核内移行を抑制し IL-12p35、IL-12p40 の転写活性を抑制する可能性が考えられること、がん患者の病態に応じて併用することで臨床効果の上乗せの可能性が考えられると回答した。

この論文は、IL-6/STAT3 シグナルを標的としたがん免疫治療への応用に対する基礎的なエビデンスを提供する点において高く評価され、今後のさらなるメカニズム解明による臨床応用に繋ぐ基盤的成果として期待される。

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。