

## 張 峻 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

IL-1 $\beta$  derived from mixed-polarized macrophages activates fibroblasts and synergistically forms a cancer-promoting microenvironment

(混合極性化マクロファージ由来の IL-1 $\beta$  は線維芽細胞を活性化し、がんを促進する微小環境を相乗的に形成する)

背景：がん細胞に利益をもたらす腫瘍微小環境 (TME) の再構築は、腫瘍の進行にとって重要である。びまん性胃癌 (DGC) は TME と優先的に相互作用するが、複雑なネットワークの正確なメカニズムは不明である。この研究は、DGC 進行の根底にある相互活性化メカニズムを明らかにすることを目的とした。

方法：共培養したマクロファージ、非癌性線維芽細胞 (NF)、および DGC 細胞をマスサイトメトリーで分析した。RNA シーケンスによる線維芽細胞における遺伝子発現、DGC 細胞をサイトカインで処理して、特徴的なサイトカインの影響を調べた。さらに、TCGA と熊本大学コホートをを使用して、*in vitro* 所見の臨床関連性を評価した。

結果：コホート分析により、DGC 患者の予後は不良であった。線維芽細胞とマクロファージは DGC 細胞と相互作用して、DGC 組織の浸潤前面に細胞クラスターを形成した。独自の 3 次元 triple 共培養システムにより、線維芽細胞とマクロファージの共存によって DGC 浸潤増殖の促進効果が確認された。特に、triple 共培養系において M1/M2 細胞表面マーカーを有する混合極性マクロファージ細胞型を同定した。混合極性マクロファージから分泌される IL-1 $\beta$  は、NF を癌関連線維芽細胞 (CAF) 様に変換を誘導し、IL-6、IL-24、および白血病抑制因子の分泌を誘導することで DGC 細胞の悪性表現型を促進した。さらに、IL-6 とコロニー刺激因子 2 (GM-CSF) は協働して、混合極性マクロファージの安定な状態を維持し、DGC 組織で高頻度に検出された。

審査では、①用いた胃がん細胞株の特性について、②RNA シーケンスデータの解析方法、③triple 共培養システムにおいて、混合極性マクロファージと DGC の相互作用の特異性、④混合極性マクロファージの機能について、⑤がん細胞、混合極性マクロファージ、CAF 様細胞のいずれが TME に重要か、クラスター・共局在するのか？⑥混合極性マクロファージからの IL-1 $\beta$  による CAF 様細胞への誘導メカニズム、⑦DGC 以外の癌腫でも見られるのか？その場合の共通したメカニズムは？、⑧Circos plot について、⑨PD-1、PD-L1 との関連性、⑩今回の結果に基づいた治療戦略、特に免疫チェックポイント阻害剤との併用効果、など様々な質疑応答がなされたが、申請者からは概ね適切な回答が得られた。

結論：これらの発見は、混合極性マクロファージが、DGC 細胞と非悪性細胞の間の相互作用を通じて新規サブタイプとして存在することを実証した。今後の DGC の発生機序及び治療戦略を考える上で重要な知見と考えられ、学位に相当すると評価された。

審査委員長 消化器内科学担当教授

田中靖人