

氏 名	大槻（梅田） 響
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 7349 号
学位授与の日付	2025 年 9 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	ADAR1-high tumor-associated macrophages induce drug resistance and are therapeutic targets in colorectal cancer (ADAR1 高発現の腫瘍関連マクロファージは化学療法を誘導しており、治療標的となる可能性がある)
論文審査委員	教授 豊岡伸一      教授 森実 真      教授 和田 淳

#### 学位論文内容の要旨

我々は ADAR1-high という新しいマクロファージの分画を発見した。この ADAR1-high のマクロファージは、がん細胞のエクソソームを介して炎症性サイトカインや ADAR1 タンパク質を直接輸送されることで生み出されているようだ。

この ADAR1-high マクロファージでは AZIN1 (Antizyme Inhibitor 1) や GLI1 (Glioma-Associated Oncogene Homolog 1) の RNA 編集が促進されており、古典的な M2 マクロファージの極性化をもたらしている。この ADAR1-high マクロファージにおける GLI1 の RNA 編集は、SPP1 の分泌を促進しており、これががん細胞に供給されることで NF $\kappa$ B 経路を活性化し、癌細胞のオキサリプラチン耐性を促進している。

JAK 阻害剤を投与すると、マクロファージにおける ADAR1、がん原性 RNA 編集が抑制され、マクロファージの極性が M2 から M1 に変化し、がん細胞におけるオキサリプラチン抵抗性が低下した。ADAR1-high マクロファージが大腸がんの薬剤耐性を制御する上で重要であること、そして TAM の ADAR1 を標的とする新規治療法の可能性を示した。

#### 論文審査結果の要旨

大腸癌（CRC）は世界的に頻度の高い悪性腫瘍であり、その薬剤耐性は治療上の課題となっている。本研究では、ADAR1-high という新たなマクロファージの分画の存在が示された。ADAR1-high マクロファージは、癌細胞からエクソソームを介して炎症性サイトカインや ADAR1 タンパク質が直接輸送されることで誘導されている可能性が示された。また、ADAR1-high マクロファージでは、AZIN1 や GLI1 における RNA 編集が促進され、古典的な M2 マクロファージへの分極が生じていた。さらに、このマクロファージにおける GLI1 の RNA 編集は SPP1 の分泌を促し、それが癌細胞に作用して NF $\kappa$ B 経路を活性化し、オキサリプラチン耐性の獲得に寄与することが示唆された。また、JAK 阻害剤の投与によりマクロファージにおける ADAR1 および RNA 編集が抑制され、M2 から M1 への分極転換が起こり、さらに、癌細胞のオキサリプラチン耐性が低下した。

以上より、本研究は ADAR1-high マクロファージが大腸癌の薬剤耐性制御において重要な役割を果たすことを明らかにするとともに、TAM の ADAR1 を標的とした新規治療戦略の可能性を示した成果であると評価される。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を授与するにふさわしいと認める。