

氏 名	向原 史晃
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 7359 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	Somatic mutations in tumor-infiltrating lymphocytes impact on antitumor immunity (体細胞変異による腫瘍浸潤リンパ球の活性化)
論文審査委員	教授 松川昭博 教授 渡部昌実 准教授 藤原智洋

#### 学位論文内容の要旨

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) は、がん特異的 T 細胞を増殖させ、疲弊した CD8<sup>+</sup> T 細胞を再活性化させることにより、様々な種類のがんに対して臨床効果を発揮する。近年では TIL の体細胞変異を同定した報告もあるが、抗腫瘍免疫に対するその影響は不明なままである。本研究では、メラノーマ患者の TIL から、いくつかのがん特異的 T 細胞クローンを樹立することに成功した。これらの T 細胞クローンについて全ゲノムシークエンスを行い、T 細胞クローンにおける様々な体細胞変異を同定した。同定した体細胞変異のうち、SH2D2A フレームシフト変異と TNFAIP3 欠失は、*in vitro* で T 細胞のエフェクター分化を活性化することができた。さらに、CD8<sup>+</sup> T 細胞特異的 *Tnfaip3* ノックアウトマウスを作成し、*in vitro* での PD-1 阻害に顕著な反応をみせることを示した。これらの発見は、TIL の体細胞変異が抗腫瘍免疫に影響を与えることを示唆しており、新規バイオマーカーと治療標的の発見に繋がると期待される。

#### 論文審査結果の要旨

申請者らは、メラノーマ患者 4 人の腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) から確立したメラノーマ特異的 T 細胞クローンについて全ゲノムシークエンシングを行い、クローンアリティの高い T 細胞クローンから様々な体細胞変異を同定した。本研究では、これら体細胞変異のうち、SH2D2A 機能喪失フレームシフト変異と TNFAIP3 欠失に着目して研究を展開し、これらの遺伝子ノックダウンで *in vitro* で T 細胞のエフェクター機能を活性化することを確認した。さらに、CD8<sup>+</sup> T 細胞特異的 *Tnfaip3* ノックアウトマウスを作製し、CD8<sup>+</sup> T 細胞における *Tnfaip3* 機能欠損が抗腫瘍免疫を亢進させ、*in vivo* での PD-1 阻害に顕著な反応を示すことを証明した。検討した症例数やこれらの体細胞変異の発現率は低いなど、検討の余地はあるが、本研究は、TIL の体細胞変異が抗腫瘍免疫に影響を与えることを示す重要な知見であり、体細胞変異がバイオマーカーと治療標的となる可能性を示唆している点でも評価できる。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。