

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

村主 遼 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 High membrane expression of CMTM6 in hepatocellular carcinoma is associated with tumor recurrence

（肝細胞癌において細胞膜上のCMTM6の高発現は術後早期再発と相関する）

Cancer Science, Volume 112, Issue 8, 2021

Ryo Muranushi, Kenichiro Araki, Takehiko Yokobori, Batbayar Chingunjav, Kouki Hoshino, Gantumur Dolgormaa, Kei Hagiwara, Takahiro Yamanaka, Norihiro Ishii, Mariko Tsukagoshi, Takamichi Igarashi, Akira Watanabe, Norio Kubo, Norifumi Harimoto, Yuki Shimoda, Rie Sano, Tetsunari Oyama, Hiroshi Saeki, Ken Shirabe

論文の要旨及び判定理由

CKLF-like MARVEL trans-membrane domain-containing protein 6 (CMTM6) は、リサイクリングエンドソームを介した細胞膜上でのPD-L1の安定した発現に寄与しており、複数の癌腫において腫瘍免疫における負の制御因子としての機能が報告されているが、肝細胞癌におけるCMTM6の発現意義については明らかにされていない。またPD-L1と共にB7 familyに属するリガンドであるPD-L2, B7-H3, B7-H4は、分子構造と発現パターンの類似性から、PD-L1と同様の発現制御メカニズムが存在することが想定されるが、肝細胞癌におけるCMTM6の発現とB7 familyリガンドの発現の関連については報告がない。本研究では肝細胞癌におけるCMTM6発現の意義と、B7 familyリガンドの発現制御へのCMTM6の関与について明らかにすることを目的とした。

①臨床病理学的検討：肝細胞癌の切除84症例において、CMTM6, PD-L1, B7-H3, B7-H4, Ki-67の発現と、腫瘍内CD8T細胞の浸潤とリンパ球におけるグランザイムBとKi-67の発現を免疫染色法で評価し、それぞれの相関と臨床病理学的因子との関連について解析した。②Crispr/Cas9により肝細胞癌CMTM6ノックアウト細胞株を樹立し、CMTM6およびB7 familyリガンドの発現をWestern blottingにより評価し、ノックアウト細胞と野生型細胞の増殖能をWST法により比較解析した。

①CMTM6高発現群ではPD-L1, B7-H3, B7-H4発現がいずれも高発現を示し、腫瘍細胞のKi-67 indexが有意に高値であった。CMTM6高発現群では腫瘍内CD8T細胞浸潤が有意に多かったが、Ki-67陽性間質細胞、GranzymeB発現リンパ球の浸潤が有意に少なく、CD8T細胞の疲弊化との関連が示唆された。

CMTM6高発現群は無再発生存期間が有意に短く、多変量解析の結果CMTM6の高発現は独立した予後不良因子であった。②CMTM6 KO細胞株では野生型細胞株と比較しPD-L1, PD-L2, B7-H3, B7-H4の細胞膜上での発現が抑制されていた。CMTM6 KO細胞株は野生型細胞と比較し増殖能が有意に低下していた。

肝細胞癌においてCMTM6は、術後早期再発を予測するための新規バイオマーカーになると考えられた。またCMTM6は肝細胞癌の増殖を直接促進すると共に、複数のB7 familyの発現制御を介して腫瘍免疫の疲弊化に関与していると考えられ、CMTM6は免疫治療における新たな治療標的になり得ると考えられた。

本研究は今後の肝細胞癌患者の治療の発展に寄与する有望な研究と認められ、博士（医学）の学

位に値するものと判定した。

（審査年月日）令和5年2月13日

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 応用生理学分野担任	鯉淵 典之	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野担任	近松 一郎	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 泌尿器科学分野担任	鈴木 和浩	印

参考論文

1. Conophylline Inhibits Hepatocellular Carcinoma by Inhibiting Activated Cancer-associated Fibroblasts Through Suppression of G Protein-coupled Receptor 68

（コノフィリンはG Protein-coupled Receptor 68を抑制しCancer-associated Fibroblastsを活性化することで肝細胞癌を抑制する）

Molecular Cancer Therapeutics (2021) 20 (6): 1019- 1028.

Takahiro Yamanaka, Norifumi Harimoto, Takehiko Yokobori, Ryo Muranushi, Kouki Hoshino, Kei Hagiwara, Dolgormaa Gantumur, Tadashi Handa, Norihiro Ishii, Mariko Tsukagoshi, Takamichi Igarashi, Akira Watanabe, Norio Kubo, Kenichiro Araki, Kazuo Umezawa, Ken Shirabe

2. Hepatic stellate cell as a Mac-2-binding protein-producing cell in patients with liver fibrosis

（肝星細胞は肝硬変患者においてMac-2-binding proteinを産生する）

Hepatology Research 2021 Oct;51(10):1058-1063.

Dolgormaa Gantumur, Norifumi Harimoto, Ryo Muranushi, Kouki Hoshino, Chingun Batbayar, Kei Hagiwara, Takahiro Yamanaka, Norihiro Ishii, Mariko Tsukagoshi, Takamichi Igarashi, Akira Watanabe, Norio Kubo, Kenichiro Araki, Takehiko Yokobori, Shinichi Aishima, Ken Shirabe