OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	NRF2-COX2-PGE2 axis drives immune cold tumors and predicts resistance to combination immunotherapy in hepatocellular carcinoma
Author(s)	山本, 修平
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/106970
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　　名 Name	山本修平
論文題名 Title	NRF2–COX2–PGE_2 axis drives immune cold tumors and predicts resistance to combination immunotherapy in hepatocellular carcinoma(肝細胞癌においてNRF2経路活性化は免疫枯渇型腫瘍を形成しアテゾリズマブ/ベバシズマブ療法に抵抗性を惹起する)

論文内容の要旨

【目的】

アテゾリズマブ／ベバシズマブ（ATZ/BEV）併用療法は、進行肝細胞癌（aHCC）に対する一次治療として広く臨床応用されている。しかし、治療開始早期から無効を示す症例や、治療継続中に抵抗性を獲得する症例における分子機序は十分に解明されていない。特に腫瘍微小環境（TME）の状態が治療効果を大きく規定すると考えられるが、その詳細は不明である。本研究では、腫瘍微小環境の網羅的解析を通じて、ATZ/BEV療法の治療効果および抵抗性を規定する因子の同定を目的とした。

【方法ならびに成績】

まず、10種類の癌遺伝子cDNAライブラリーを野生型マウス尾静脈より急速静注し、同一個体内に遺伝的多様性を持つ肝癌を多発させるモデルを作製した。本モデルに対し抗PD-L1/VEGF抗体による複合免疫療法を施行し、治療早期の「感受性腫瘍」と長期治療後の「抵抗性腫瘍」の癌微小環境をシングルセル解析により比較検討した。 複合免疫療法により、血管新生抑制、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）の増加、および生存期間の延長が認められた。治療感受性腫瘍では、CD8エフェクターT細胞（Teff）および細胞障害性CD4 T細胞の増加と活性化が生じていた。また、CellChatを用いた細胞間相互作用解析では、抗原提示細胞とCD8 T細胞間におけるCCL5やMHCシグナルの活性化が確認された。 一方、抵抗性腫瘍では、CD8 Teffおよび細胞障害性CD4 T細胞が減少し、制御性T細胞や疲弊型CD8 T細胞（Tex）が増加するとともに、MHC分子群の発現低下を認めた。抵抗性腫瘍と感受性腫瘍の間で癌遺伝子プロファイル(mRNA,DNA)を比較した結果、抵抗性群ではNRF2およびその関連遺伝子の発現が有意に上昇していた。

NRF2の関与を検証するため、NRF2強制発現HCC株を用いたシンジェニックモデルを作成したところ、COX2等のプロスタグランジン（PGE）合成経路が活性化し、免疫枯渇型TMEを呈して複合免疫療法に抵抗性を示した。しかし、NRF2阻害またはCOX2阻害を併用することで、その治療効果は回復した。

臨床検体においては、ATZ/BEV療法導入前に生検を施行したaHCC 33例を対象とし、RNA-seqおよび空間的トランスクリプトーム（ST）解析を実施した。RNA-seq解析では、奏効例において免疫関連シグナルの活性化を認め、免疫細胞の浸潤が豊富な「Immune Hot」な癌微小環境を呈していた。ST解析（奏効4例、非奏効4例）においても、奏効例ではTIL浸潤が強く、癌細胞とリンパ球の高い近接性が確認された。また、治療前後の比較が可能な同一患者での2症例の解析では、増悪後の腫瘍部においてTILが減少し、「Immune Cold」な環境へと変化していた。 さらに、外科切除検体199例の解析から、NRF2高発現例ではTILの減少およびCOX2発現の上昇が認められた。IMbrave150試験の登録例を用いた解析においても、NRF2/PGE合成経路の活性化例は奏効率が低く、生存期間の短縮と関連していた。一方、関連施設の後ろ向きコホートでは、COX2阻害薬併用例においてPFS（無増悪生存期間）の延長を認めた。また、治療前の血漿PGE_2濃度は、奏効不良を予測する独立した因子であった。

【総括】

肝細胞癌において、NRF2経路の活性化はCOX2/PGE合成経路を介して「免疫枯渇型」の腫瘍微小環境を形成する。これにより、Immune Coldな癌微小免環境が誘導され、ATZ/BEV療法に対する抵抗性が惹起されることが示唆された。

NRF2/COX2経路は、治療効果予測バイオマーカーとして、また治療抵抗性を克服するための有望な治療標的になり得ると考えられる。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）山本修平

	（職）	氏　　名	
論文審査担当者	主　査　大阪大学教授	小玉 尚宏	署名
	副　査　大阪大学教授	土岐 祐一郎	署名
	副　査　大阪大学教授	伊佐山 浩通	署名

論文審査の結果の要旨

本研究では、肝細胞癌における免疫療法抵抗性の分子機構の解明を目的とし、腫瘍微小環境および遺伝子発現解析を統合的に検討した。特にNRF2経路に着目し、臨床検体および実験モデルを用いて、NRF2活性化がCOX2を介した免疫抑制環境を誘導し、免疫療法への治療抵抗性に関与することを明らかにした。さらに、NRF2強制発現腫瘍が免疫細胞浸潤の乏しい、いわゆる免疫枯渇型腫瘍微小環境を呈することを示し、新たな治療標的となり得る可能性を示唆した。これらの成果は、肝細胞癌の治療戦略の発展に寄与するものであり、学術的意義が高いと評価された。以上より、本研究は博士（医学）の学位授与に値すると考えられる。