

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1110 号	氏 名	中 村 謙 太
論文審査担当者	主 査 竹 下 敏 一 副 査 菅 野 祐 幸・小 泉 知 展		
(論文審査の結果の要旨)			
<p>免疫チェックポイント阻害薬である PD-1/PD-L1 阻害薬の使用は拡大しているが、奏効率は 20～30%程度であり、治療効果の増強のために、免疫抑制的な腫瘍微小環境の克服が重要である。全身性の Renin-Angiotensin system (RAS)は体液保持などに関与するが、近年、腫瘍組織におけるマクロファージを中心とした局所性 RAS の存在が報告され、今回、この腫瘍微小環境の局所性 RAS が抗腫瘍免疫応答に与える影響を検討した。</p> <p>RAS が直接的に腫瘍に影響を与えないように、アンジオテンシン受容体の発現が少ない、マウスの大腸がん細胞株である MC38 を C57BL/6 マウスに皮下移植し、アンジオテンシン受容体阻害薬(ARB)である Valsartan を 15mg/kg/day で 14 日間腹腔内投与し、腫瘍抗原特異的な T 細胞応答を IFNγ 産生能で調べた。また、腫瘍内のマクロファージなどを含む CD11b 陽性細胞やがん関連線維芽細胞を回収して機能を解析した。さらに、抗 PD-L1 抗体と ARB との併用実験を行った。</p> <p>その結果、中村は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">ARB 投与群では対照群と比較して、所属リンパ節と腫瘍内の腫瘍抗原特異的な T 細胞応答が増加した。ARB 投与群では、腫瘍内の CD11b 陽性細胞からの免疫抑制因子の産生が減少し、T 細胞増殖抑制能が減少した。CD11b 陽性細胞は、RAS の刺激で NF-κB の活性化と IL-6 の産生増加がみられた。ARB 投与群では、がん関連線維芽細胞の NOS の産生が減少し、共培養で T 細胞の増殖能が増加した。ARB と抗 PD-L1 抗体との併用群のみが、対照群に比較して有意に増殖抑制がみられ、CD8 陽性 T 細胞を除去すると増殖抑制の効果がなくなった。 <p>これらの結果より、RAS を介して腫瘍微小環境のマクロファージやがん関連線維芽細胞からの免疫抑制因子が産生され、腫瘍抗原特異的な T 細胞応答が阻害されることと、ARB 投与でこの免疫抑制が解除されることが示唆された。また、ARB と抗 PD-L1 抗体との併用にて、相乗的な腫瘍増殖抑制効果を認め、今後、免疫チェックポイント阻害薬と ARB との併用療法が期待される。よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			