

# 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	Involvement of local renin-angiotensin system in immunosuppression of tumor microenvironment (腫瘍微小環境の免疫抑制への局所性レニン-アンジオテンシン系の関与)
(論文の内容の要旨)	
<p><b>【背景と目的】</b></p> <p>近年、PD-1/PD-L1 阻害薬などの免疫チェックポイント阻害薬が、新規免疫療法として様々ながん種で適応が拡大されている。しかし、その奏効率は 20~30%程度であり、治療効果の増強のために、免疫療法を抑制している、免疫抑制的な腫瘍微小環境の機序の解明と克服法の開発が重要である。</p> <p>全身性の Renin-Angiotensin system (RAS)は体液保持などに関与するが、近年、腫瘍組織における局所性 RAS が血管新生などを介して、がんの生存・増殖に関与することが報告されている。一方、腫瘍組織における局所性 RAS が抗腫瘍免疫応答に与える役割を詳細に検討した報告はなく、本研究では、腫瘍微小環境での局所性 RAS として、特にマクロファージや線維芽細胞に注目して腫瘍免疫との関係について検討した。</p> <p><b>【方法と結果】</b></p> <p>マウス大腸癌 MC38 は、RAS の受容体であるアンジオテンシン受容体(AT1R)の発現が少ないため、RAS ががん自体に影響を与えることなく、免疫応答の変化を調べることが可能と考え、実験に用いた。この MC38 担癌 C57BL/6 マウスに、アンジオテンシン受容体阻害薬(ARB)である Valsartan を 15mg/kg/day で腹腔内投与すると、所属リンパ節での腫瘍抗原である gp70 特異的 T 細胞の誘導を促進した。その機序の一つとして、腫瘍関連マクロファージ(TAM)や骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC)からの免疫抑制性サイトカイン産生や Arginase 活性増強などを介した免疫抑制状態の誘導を、ARB 投与により減少させ、免疫抑制による抗腫瘍 T 細胞応答の低下を改善することが示唆された。回収したマクロファージを <i>in vitro</i> で RAS の刺激や ARB の添加することにより、RAS のシグナルの下流には、NF-<math>\kappa</math>B があることを示した。</p> <p>次に、Valsartan 投与群では、AT1R を発現するがん関連線維芽細胞(CAF) における CXCL12(SDF-1)や NOS2 などの免疫抑制に関与する分子の発現が低下するとともに、CAF の <i>in vitro</i> での T 細胞活性化能が増強した。</p> <p>Valsartan の単独投与では、免疫抑制的な腫瘍微小環境の改善が認められるものの、有意な腫瘍増殖抑制効果は認められなかったため、抗 PD-L1 抗体との併用療法を行うと、抗腫瘍 CD8 陽性 T 細胞依存的な治療効果の増強がみられた。</p> <p><b>【結論と考察】</b></p> <p>ARB は、がん組織の間質に存在する TAM や MDSC や CAF に作用し、これらの免疫抑制作用を減少させることにより、抗腫瘍 T 細胞誘導を増強させて、抗腫瘍 CD8 陽性 T 細胞を主体とした抗 PD-L1 抗体の治療効果を増強させる作用があることが判明した。ARB は PD-1/PD-L1 阻害薬などの免疫チェックポイント阻害薬法の併用薬として臨床応用できる可能性がある。</p>	