

氏名	徳増 美穂
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 6686 号
学位授与の日付	2022 年 9 月 22 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	Blocking EP4 downregulates tumor metabolism and synergizes with anti-PD-1 therapy to activate natural killer cells in a lung adenocarcinoma model (肺腺癌モデルにおける EP-4 の阻害は腫瘍微小環境の代謝低下をもたらし、抗 PD-1 抗体との併用により NK 細胞を活性化する)
--------	--

論文審査委員	教授 富樫庸介 教授 松川昭博 准教授 松岡賢市
--------	--------------------------

学位論文内容の要旨

固形腫瘍中のプロスタグランジン E2 (PGE2) はがん細胞や間質細胞から産生され、血管新生促進や抗腫瘍免疫応答の抑制などを介して腫瘍増大に寄与する。本研究では、マウス肺腺がん細胞 3LL を用いて PGE2 合成酵素 COX-2 を欠損した KO 細胞を作成した。これをマウスに移植したところ、親株と比較して腫瘍の増大が著しく遅延した。KO 腫瘍では NK 細胞が活性化し、免疫抑制性の単球・マクロファージが減少した。また、腫瘍微小環境(TME)の低酸素誘導因子 HIF-1 α が低下していた。これらの結果を基に、PGE2 受容体 EP-4 を阻害する薬剤 ONO-AE3-208 (EP-4i)と抗 PD-1 抗体を用いて担がんマウスを治療した。EP-4i 単独で TME の代謝が低下したが、抗 PD-1 抗体単独ではその効果はなかった。一方で、TME の低酸素は併用療法群で著しく改善された。腫瘍内血管を調べたところ、血管が正常化されていることがわかった。EP-4i 群では KO 細胞同様、NK 細胞が活性化し、免疫抑制性マクロファージが減少した。その効果は併用療法群で有意に促進された。本研究では EP-4 阻害剤が TME の代謝を改変し、PD-1 と併用することで抗腫瘍免疫応答を促進させることが示された。

論文審査結果の要旨

がん免疫療法が臨床応用されているが、その効果は満足のものではなく、より効果の高い治療方法が求められている。その中でも免疫代謝は近年注目されてきているが、いまだ臨床応用には至っていない。

固形腫瘍中のプロスタグランジン E2 (PGE2) はがん細胞や間質細胞から産生され、血管新生促進や抗腫瘍免疫応答の抑制などを介して腫瘍増大に寄与する。本研究では、マウス肺腺がん細胞 3LL を用いて PGE2 合成酵素 COX-2 と PGE2 受容体 EP-4 を阻害する薬剤 ONO-AE3-208 (EP-4i)の抗腫瘍効果への影響を検討し、代謝を介して腫瘍微小環境の NK 細胞や M1 マクロファージが抗腫瘍効果に影響していること、抗 PD-1 抗体と EP-4i とを併用することで抗腫瘍免疫効果が促進することを示した。

委員からは、CD8 陽性 T 細胞と NK 細胞の抗腫瘍効果への影響についての実験や、炎症性サイトカインの変化に対する疑問や、代謝に関して低酸素改善と酸化的リン酸化の関係性についての疑問などが呈されたが、現時点でのデータは持ち合わせておらず今後の検討すべき課題であるとの回答であった。

本研究は、CD8 陽性 T 細胞と NK 細胞の検証データとしては物足りない部分もあったが、新たな併用効果や代謝環境への影響を示した点に関して、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。