

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	河 口 浩 介
論文題目	Downregulation of neuropilin-1 on macrophages modulates antibody-mediated tumoricidal activity (マクロファージにおけるニューロピリン-1 の抑制は抗体依存性抗腫瘍効果を調節する)		
(論文内容の要旨)			
<p>Human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) 陽性乳癌に対する抗HER2抗体療法における抗腫瘍効果発現メカニズムについては抗体依存性の抗腫瘍活性が重要な役割の1つとして考えられている。しかしながら、本治療における腫瘍微小環境での免疫細胞の役割については、より詳細な研究が依然として必要とされている。癌に対する抗体依存性抗腫瘍活性においてはエフェクター細胞としてNK細胞や単球/マクロファージが重要である。NK細胞の抗体依存性抗腫瘍活性における役割については詳細な研究により多くのことが明らかにされているが、単球/マクロファージにおいてはその意義について未だ不明な点が多い。マクロファージに発現するNeuropillin-1 (NRP-1) は様々な癌種における免疫機能制御に関わることが報告されており、NRP-1発現マクロファージの抗HER2抗体を介した抗腫瘍活性メカニズムについて研究を行った。</p> <p><i>in vitro</i>の検討において単球からマクロファージに分化する段階でNRP-1が発現する事を確認した。次にマクロファージ上のNRP-1をノックダウン並びに中和抗体にて機能抑制することにより、トラスツマブ介在性の抗体依存性細胞傷害活性が抑制される事を発見した。さらに中和抗体で機能抑制を行うと、T細胞の活性化並びに遊走能に関わるサイトカインの分泌が減少することを確認した。これらの結果を<i>in vivo</i>において検証するためにヒト由来HER2陽性乳癌細胞株並びにヒト末梢血単核球 (peripheral blood mononuclear cells: PBMCs)を移植したヒト化HER2陽性乳癌マウスを樹立した。ヒト化HER2陽性乳癌マウスにおいて抗体依存性抗腫瘍活性が誘導されることを確認し、PBMCsのマクロファージに発現するNRP-1をノックダウンすることにより抗HER2抗体治療による抗腫瘍活性が減弱することが確認された。次いで腫瘍組織における免疫細胞の浸潤程度を確認するため、ヒト特異的抗CD45抗体並びに各種免疫細胞サブセットに対する抗体を用いた免疫染色を行ったところ、NRP-1ノックダウン群において著明に腫瘍浸潤CD45陽性免疫細胞、中でもCD4陽性T細胞の腫瘍浸潤が減弱していることを確認した。また、腫瘍組織から抽出したタンパク解析を行ったところ<i>in vitro</i>の結果と同じく、T細胞活性化並びに遊走能に関わるIP-10、RANTES、 MIP-1 α 及びMIP-1 β の発現がNRP-1ノックダウン群において有意に減弱していた。</p> <p>これらの検討結果から、NRP-1 発現マクロファージは、HER2 陽性乳癌組織において抗体依存性細胞傷害活性を引き起こし、さらに腫瘍組織への CD4 陽性 T 細胞浸潤を惹起し、さらなる抗腫瘍免疫活性を引き起こすために重要な役割を果たすことが示唆された。今後バイオマーカー等としての臨床的意義の探求に向けて、臨床試験等に付随したトランスレーショナル研究を行う必要があると考える。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>抗体依存性抗腫瘍活性におけるマクロファージの役割については未だ不明な点が多い。本研究では、マクロファージに発現し免疫機能制御に関わることが知られているNeuropillin-1 (NRP-1) に着目し、抗体依存性抗腫瘍活性の誘導におけるNRP-1 の役割について研究を行った。Human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) を高発現する乳癌細胞を対象とし、抗体には抗HER2 抗体Trastuzumab (Tr)を用いた。</p> <p>RNAシーケンスを用いた検討ではNRP-1は単球からマクロファージに分化する段階で発現していた。マクロファージのNRP-1をノックダウン(KD)あるいは中和抗体にて機能抑制すると、Trの抗体依存性細胞傷害活性は抑制された。NRP-1の制御によるIP-10、RANTES、MIP-1α 及びMIP-1β の分泌減少が認められた。NOGマウスを用いた乳がんゼノグラフトモデルにおいて、腫瘍組織における分析では、NRP-1 KD群においてCD45+細胞、中でもCD4+T細胞の腫瘍浸潤が有意に減弱していた。</p> <p>HER2 陽性乳癌細胞と Tr を用いた系において、マクロファージ発現 NRP-1 は抗体依存性細胞傷害活性を惹起し、腫瘍組織へのCD4 陽性T 細胞浸潤を誘導して、抗腫瘍免疫活性の調節に関わることを明らかにした。NRP-1 は抗体依存性抗腫瘍活性の発現において重要な役割を演じることが示唆された。</p> <p>以上の研究は抗体依存性抗腫瘍免疫活性の調節におけるマクロファージの役割の解明に貢献し、今後の癌治療の進展に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成30年1月5日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			