HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on biological properties and immunosuppressive function of myeloid-derived suppressor cells in tumor microenvironment [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	角田, 健太郎
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第11674号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/58998
Rights(URL)	http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号：2156
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Kentaro_Sumida_review.pdf (審査の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　角田　健太郎

	主査	教　授	瀬　谷　　司
審査担当者	副査	准教授	北　村　秀　光
	副査	教　授	笠　原　正　典
	副査	教　授	清　野　研一郎

学 位 論 文 題 名

Studies on biological properties and immunosuppressive function of myeloid-derived suppressor cells in tumor microenvironment

（がん微小環境におけるミエロイド由来抑制性細胞群の性状とその免疫抑制機能に関する研究）

がん治療を行うにあたり、がん微小環境におけるミエロイド由来抑制性細胞群（MDSCs）を介した免疫抑制状態の解除が非常に重要である。また、より優れた治療効果を得るには免疫抑制状態の解除に加えて、MDSCs の免疫抑制機序を厳密に解明することも必要である。担がん生体内における MDSCs の制御法を開発することは、より効果的ながん免疫療法の確立へと繋がる非常に重要な課題である。そこで本研究では、がん微小環境における“MDSCs サブセットによる免疫抑制機構の解明”を目的とした。申請者は in vivo 担がんマウスモデルにおいて MDSCs は腫瘍内環境に曝されることによってより強い免疫抑性能を獲得することを明らかとした。さらに、抗 IL-6R 抗体およびゲムシタビンの投与によって、担がん生体内の MDSCs を選択的に除去できること、$CD8^+$T 細胞の活性化を介した抗腫瘍効果が誘導できることを示した。また、IL-11-STAT3 経路はヒト $CD11b^+CD14^+$単球系 MDSCs の分化誘導に重要であることを明らかとした。

学位論文発表後、副査である清野研一郎教授より、in vivo 担がん治療マウスモデルにおける IL-6 阻害の他に TGF-βの阻害に関する質問、CD73 を介した免疫抑制の実験に関する質問、本研究で IL-11 に着目した経緯に関する質問があった。申請者は、実際に TGF-βの阻害を行った実験の詳細を説明し、TGF-βの阻害ではほとんど影響が見られず、IL-6 の阻害をした方がより MDSCs の制御が可能であると回答した。CD73 に関しては報告されている論文のデータと自身のデータとを照らし合わせ、腫瘍内環境における IL-6、TGF-βが重要であると回答した。IL-11 に関しては 2013 年に報告された論文を基に着手したと答えた。副査である笠原正典教授より、学位論文で示した IL-11、pSTAT3 の免疫染色のデータに関して、論文に使用する際には説得力に欠けるデータであるとの指摘があった。また、今回示したメチルコラントレン誘発がん細胞株 CMC-1 を使った、MDSCs の免疫抑制機構モデルが他のがん種、腫瘍モデルでも再現できるのか、その普遍性について質問があった。これらの質問に対し、BALB/c マウス、C57BL/6 マウスそれぞれで２つずつの異

なったがん細胞株を使い、CMC-1 担がんマウスモデルと同様にがん細胞株によって多少の差は見られるが、MDSCs の出現、免疫抑制能の有無などが認められると回答した。さらに IL-11 による MDSCs の誘導実験をマウスの in vivo でも同様の現象が見られるかと質問があり、今後証明する必要があるとの回答であった。副査である北村秀光准教授より、本研究で使用した制がん剤の選択の理由に関する質問がり、先行実験において各種制がん剤を検証しており、今回使用したゲムシタビンが最も免疫細胞に影響が少ない制がん剤であるため選択したとの答弁であった。担がん生体内における免疫抑制機構における MDSCs と Treg の重要性およびそれらの抑制メカニズムの差異に関する質問があった。申請者は、腫瘍局所、所属リンパ節に存在する MDSCs の細胞数、Treg の細胞数を比較し腫瘍局所においては免疫抑制機構を主な細胞は MDSCs であり、所属リンパ節においては、Treg が免疫抑制機構の主な細胞ではないかと回答した。また IL-11 を標的とした臨床試験あるいは治療モデルに関する質問があり、現段階で IL-11 を標的とした臨床試験は行われておらず、マウス治療モデルのみ報告があると回答した。主査の瀬谷司教授より、in vivo モデル実験におけるホスト側の遺伝子背景による差異に関する質問があった。この質問に対して、BALB/c マウス、C57BL/6 マウスそれぞれで２つずつの異なったがん細胞株で行った実験データを使い、ホスト側の遺伝子背景により MDSCs の機能が大きく異なることはないと回答した。続いて、マウス脾臓と腫瘍内の G-MDSC の免疫抑制効果の相違と、MDSCs における免疫抑制メカニズムの詳細に関して TCR のニトロ化、ROS、NOS、Arg1 などのいずれが作用しているのかと質問があり、実験データより今回の実験では Arg1 の活性化を介したアルギニン枯渇による免疫抑制が考えられるが、TCR のニトロ化、ROS、NOS も精査する必要があると回答があった。

この論文は、がん微小環境における免疫抑制機構の一端を担う MDSCs のより詳細な性状、免疫抑制メカニズムを証明し、MDSCs を制御することによるがん治療効果の増強を示した点で高く評価される。特に IL-6 抗体による微小環境改善の可能性を示した点で臨床導入の期待がある。今後、より効果の高いがん微小環境改善による免疫治療の開発が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、これまでの研究活動における研鑽なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。