



# HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	インターロイキン34の転写メカニズム及び腫瘍微小環境における治療抵抗性誘導に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	韓, ナヌミ
Description	配架番号 : 2710
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14973号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/85849">https://hdl.handle.net/2115/85849</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	HAN_Nanumi_review.pdf, 審査の要旨



## 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   韓ナヌミ

	主査	教授	小林弘一
審査担当者	副査	准教授	北村秀光
	副査	准教授	加藤徳雄

### 学 位 論 文 題 名

インターロイキン 34 の転写メカニズム及び腫瘍微小環境における  
治療抵抗性誘導に関する研究

(Studies on the transcription mechanism of interleukin-34 and its role in the induction  
of treatment resistance in tumor microenvironment)

本研究は JQ1 のインターロイキン 34 の転写制御メカニズム、及びインターロイキン 34 の免疫チェックポイント阻害剤抵抗性における役割を明らかにしたものである。最初に副査の加藤准教授より、抗 PD-1 抗体と抗 IL-34 抗体の併用治療群の一匹はなぜサイズが大きいのかという質問があった。これに対し申請者はヒト化マウスの個体差による結果だと考えられると回答した。さらに、論文の文章に放射線治療に関しても実験をしているのかという質問があった。これに対し申請者は、論文にはデータを載せていないが、*IL34* ノックアウト細胞を移植した群で放射線照射をすると腫瘍のサイズが小さくなるということを観察しており、今は放射線治療と IL-34 との関係についても調べている、と回答した。さらに、PDX モデルの H&E 染色について併用治療群以外には差がないと言っていたが、無治療群も抗体単剤も少しずつ違うように見えるのは何故かという質問があった。これに対し申請者は、H&E 染色時の pH 濃度などの条件によって色が少し変わることがあるので、それが原因で切片ごとに様子が違うように見える可能性もある、しかしながら、細胞の形態と組織の構造を観察した結果では無治療群と抗 PD-1 抗体治療群と抗 IL-34 抗体治療群の単剤群では差がみられなかった、と回答した。次に副査の北村准教授より、抗 PD-1 抗体と JQ1 を併用したらどう治療効果が変わる可能性があるのかという質問があった。これに対し申請者は、BRD4 が PD-L1 の発現を上昇させるということが報告されており、また JQ1 と抗 PD-L1 抗体の併用治療を行い、抗腫瘍効果が上昇されるということもが報告されている、そして抗 PD-1 抗体との併用治療でも同じく抗腫瘍効果の上昇がみられていることが報告されていると回答した。さらに、単球を用いた実験に関しては倫理審査の番号を記載する必要があるとのコメントがあった。さらに、PDX モデルで PD-L1 の発現が認められた組織なのに、抗 PD-1 抗体が効いていない理由は何かという質問があった。これに対し申請者は、PDX 実験を行う前に行ったマウスの実験から、がん細胞から産生される IL-34 の発現により抗腫瘍効果を抑制するマクロファージが誘導され、抗 PD-1 抗体治療に抵抗性を獲得した可能性が考えられる、と回答した。最後に主査の小林教授より、様々な阻害剤が存在するけれども、JQ1 だけ調べた理由は何かという

質問があった。これに対し申請者は、NCBI GEO データベースにて他の阻害剤に関しても *IL34* 発現に変化があるかを調べたが、変化はみられず、**JQ1** だけに発現の変化がみられたために、**JQ1** に絞って実験を行ったと回答した。さらに、*IL-34* の発現機構を調べるときに **HM-1** 細胞株を選んだ理由は何かという質問があった。これに対し申請者は、**HM-1** は何もしていない状態でも自然に *IL-34* を発現しており、低分子化合物による発現変化を調べるためには *IL-34* を自然発現する細胞株を用いる必要があると考え **HM-1** を実験材料として選んだと回答した。さらに、*IL-34* 阻害効果に対する評価の時に **CT26** と **4T1** を用いて実験した理由は何かという質問があった。これに対し申請者は、ヒト大腸がんと乳がんにて *IL-34* が発現していると予後が悪いという報告がされていたためにマウス大腸がん細胞株である **CT26** とマウス乳がん細胞株である **4T1** を用いた。ただし野生型で自然発現していた **HM-1** に比べて **CT26** では野生型で *IL-34* の発現量が高くなかったために、過剰発現株を作製して実験を行った。**4T1** は **HM-1** と同じく *IL-34* を自然に発現する細胞株だったのでそのまま用いて実験を行った、と回答した。さらに、*IL-34* により分化したマクロファージが **Nos2** の発現が下がって、抗腫瘍効果を抑制する能力をもつのは、どのようなシグナリング経路が活性化したためか、**CSF-1** も *IL-34* と同じく **M2-like** マクロファージへと分化させるのかという質問があった。これに対し申請者 *IL-34* と **CSF-1R** の結合によって活性化される下流のシグナリングは今も調べられている途中であり、報告されている内容としては **PI3K** の経路が活性化されることで **M2-like** マクロファージの性質を示すという可能性がある。**CSF-1** も **CSF-1R** と結合することで *IL-34* と同じく抑制性マクロファージへと誘導が起こる、と回答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医科学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。