



Title	Sema6D forward signaling impairs T cell activation and proliferation in head and neck cancer
Author(s)	平井, 崇士
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101485
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	平井 崇士
論文題名 Title	Sema6D forward signaling impairs T cell activation and proliferation in head and neck cancer (Sema6Dの順行性シグナルは頭頸部癌におけるT細胞の活性化と増殖を阻害する)
論文内容の要旨	
〔目的(Objective)〕	
<p>免疫チェックポイント阻害剤（ICI）は多癌種に適応があり、ICIを含む治療戦略を最適化するためには腫瘍の免疫微小環境の特徴を明らかにすることが重要である。腫瘍微小環境におけるT細胞の浸潤と活性化の状態は、ICIの有効性に大きく影響する。Semaphorinは細胞の伸長・移動を方向付ける神経誘導因子として同定された。そのシグナル伝達は免疫細胞の遊走、分化、エフェクター機能に関連している。サブクラスの1つであるSema6Dも、組織の形態形成や免疫応答に関与していることが報告されている。しかし、腫瘍微小環境における抗腫瘍免疫応答やICIに対する感受性におけるSema6Dの役割はまだ不明であり、その役割を解明することを目的とした。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>ヒト頭頸部扁平上皮癌の公開データセット、汎癌コホート、および後方視的コホート研究の解析から、<i>SEMA6D</i>は主に癌細胞などの非造血細胞で発現しており、<i>SEMA6D</i>の発現は<i>CD8A</i>、<i>PDCD1</i>、<i>IFNG</i>、<i>GZMB</i>の発現と有意に負の相関があることが示された。</p> <p>Sema6Dの役割を解明するために、まずマウス口腔扁平上皮癌2（MOC2）細胞株を用いて口腔癌モデルを開発した。<i>Sema6d</i> KOマウスでは、野生型（WT）マウスと比較して、腫瘍の進行が有意に抑制された。また<i>Sema6d</i> KOマウスでは腫瘍環境中のCD8陽性T細胞が有意に増加し、活性化と増殖が亢進していた。次に、CD8陽性T細胞の活性化と増殖を阻害するSema6Dが造血細胞由来であるか否かを調べるために、WTマウスまたは<i>Sema6d</i> KOマウスにWT骨髄細胞または<i>Sema6d</i> KO骨髄細胞を移植して骨髄キメラマウスを作製した。WTまたは<i>Sema6d</i> KO骨髄細胞で再構成した<i>Sema6d</i> KOマウスでは、WTまたは<i>Sema6d</i> KO骨髄細胞で再構成したWTマウスと比較して、腫瘍の進行が有意に抑制され、CD8陽性T細胞の腫瘍浸潤が有意に増加した。これらの結果は、腫瘍微小環境に存在する非造血細胞由来のSema6Dが主にこの表現型に寄与していることを示唆している。我々は次に、Sema6Dを過剰発現するMOC2^{OVA-Sema6d OE}細胞を作製した。対照のMOC2^{OVA-Mock}細胞と比較して、MOC2^{OVA-Sema6d OE}細胞を移植した群では、腫瘍が有意に増大し、CD8陽性T細胞の腫瘍浸潤が有意に減少した。これらの結果は、腫瘍微小環境の非造血細胞におけるSema6Dの発現がCD8陽性T細胞の浸潤を抑制することを示している。</p> <p>次に、Sema6Dの受容体であるPlexinA4に注目した。WTまたは<i>Plxna4</i> KOマウスのT細胞を<i>Rag2</i> KOマウスに輸注すると、WTのT細胞を移植した群と比較して<i>Plxna4</i> KOのT細胞を移植した群では腫瘍の進行が有意に抑制され、CD8陽性T細胞の腫瘍浸潤が有意に増加した。これらの結果は、非造血細胞由来のSema6DがCD8陽性T細胞上のPlexinA4と相互作用することにより、CD8陽性T細胞の腫瘍微小環境への浸潤を抑制していることを示唆している。</p> <p>また腫瘍を移植したマウスのリンパ節から採取したT細胞を用いたex vivo実験でも、Sema6Dは抗CD3/CD28で処理したCD8陽性T細胞の活性化と増殖を阻害し、この阻害効果は<i>Plxna4</i> KO CD8陽性T細胞では部分的に減少した。MOC2に対するPD-1遮断治療の有効性は、<i>Sema6d</i> KOマウスではCD8陽性T細胞の浸潤が増加していたことから、WTマウスと比較して有意に改善した。このように、Sema6Dの順行性シグナルを標的とすることは、ICIの有効性を高めるための有望な選択肢である。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>Sema6Dの順行性シグナルはICI耐性の重要なバイオマーカーであり、頭頸部扁平上皮癌を含む広範な癌種において、腫瘍へのCD8陽性T細胞の浸潤を誘導し、ICIの有効性を改善する有望な治療標的となり得る。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 平井 崇士		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	猪 乃 美 舟
	副 査 大阪大学教授	寺 田 由 子
副 査 大阪大学教授	藤 本 え	
論文審査の結果の要旨		
<p>頭頸部癌を含む癌治療において、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）の登場により患者の生命予後が改善した。ICI治療の有効性には腫瘍の免疫微小環境が大きく影響しており、特に腫瘍環境におけるT細胞の活性化や浸潤が重要である。今回、神経誘導因子の一つであるSema6Dに着目し、Sema6Dが腫瘍環境中のT細胞の活性化と浸潤を抑制していることを同定した。さらに口腔癌モデルマウスの実験において、野生型マウスではICI治療に抵抗性を示したが、<i>Sema6d</i> KOマウスではICI治療に反応した。以上のことから、Sema6DはICI治療抵抗性を改善する有望な標的となることが示唆され、これは実臨床への応用が期待される結果であり、本論文は学位に値すると考える。</p>		