



Title	SLFN11 Drives GM-CSF-mediated M1 Macrophage Polarization and Enhances Immunotherapy Response in Renal Cell Carcinoma
Author(s)	奥田, 洋平
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105734
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	奥田 洋平
論文題名 Title	SLFN11 Drives GM-CSF-mediated M1 Macrophage Polarization and Enhances Immunotherapy Response in Renal Cell Carcinoma (腎癌におけるSLFN11はGM-CSFを介してマクロファージをM1極性化し、腎癌の免疫療法への反応を潜在的に増強する)
論文内容の要旨 〔目的(Objective)〕 進行腎細胞癌 (renal cell carcinoma; RCC) に対する標準治療として免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor; ICI) を含む治療が広く用いられているが、患者間で治療反応には大きなばらつきがあり、予測可能なバイオマーカーは依然として限られている。<i>Schlafen 11 (SLFN11)</i> はヒト免疫不全ウイルス1型などのレトロウイルスの産生を強力に阻害する遺伝子として着目されたが、様々な癌種において、<i>SLFN11</i>がDNA障害剤やPARP阻害薬に対する感受性の主要な決定因子である事が報告され、近年では肺小細胞肺癌や乳癌、卵巣癌においては<i>SLFN11</i>発現と抗腫瘍免疫応答の活性化には正の相関があったと報告されている。しかしながら、RCCを含めてその機序に関しては未解明である。本研究では、RCCにおける<i>SLFN11</i>発現と抗腫瘍免疫の関連性を評価し、<i>SLFN11</i>のRCC微小環境に対する影響を明らかにすることを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 大阪大学のRCC患者121名およびICIの有効性を評価した臨床試験 (CheckMate025試験、JAVELIN Renal 101試験) の公開RCCコホートのトランスクリプトームデータを解析し、<i>SLFN11</i>発現と臨床転帰、腫瘍免疫環境との関連を評価した。RCC細胞株のトランスクリプトーム解析により、<i>SLFN11</i>が制御するサイトカインを同定した。機能解析として、野生型または<i>SLFN11</i>ノックアウトRCC細胞とM0マクロファージ (未分化マクロファージ) を共培養し、サイトカイン分泌量および表現型変化を評価した。また、ICI治療患者のホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いて多重免疫蛍光染色を行い、腫瘍微小環境における免疫細胞浸潤を検証した。 臨床的には、<i>SLFN11</i>高発現RCC患者では、大阪大学コホートおよび臨床試験の公開データセットのいずれにおいても、ICI治療症例においては<i>SLFN11</i>低発現RCC患者と比較して無増悪生存期間が有意に延長していた。また、<i>SLFN11</i>高発現腫瘍では、<i>SLFN11</i>低発現腫瘍と比べて抗腫瘍性M1マクロファージの浸潤が増加し、免疫関連経路が活性化していた。メカニズムとして、トランスクリプトームおよびプロテオーム解析により、RCC細胞内の<i>SLFN11</i>がGM-CSFをコードする<i>CSF2</i>の発現を有意に上昇させ、M0からM1マクロファージへの分極を促進することが明らかになった。実際に、<i>SLFN11</i>陽性RCC細胞とM0マクロファージの共培養では<i>SLFN11</i>ノックアウトRCC細胞とM0マクロファージの共培養と比較してGM-CSF分泌が著明に増加し、<i>NOS2</i>、<i>CXCL9</i>、<i>TNF-α</i>、<i>CD80</i>、<i>CD86</i>の上昇を伴うM1マクロファージへの分化が促進されていた。これと一致して、患者腫瘍組織の多重免疫蛍光解析では、SLFN11高発現腫瘍とSLFN11低発現腫瘍の腫瘍微小環境を比較すると、マクロファージの総数は有意差がなかったものの、SLFN11高発現腫瘍ではM1マクロファージ数が有意に多かった。 〔総括(Conclusion)〕 腫瘍細胞に内在する<i>SLFN11</i>は、GM-CSF分泌を増強しM1マクロファージを活性化することでRCCの抗腫瘍免疫を高める。これによりICI治療効果の向上に寄与する可能性があり、RCC治療の最適化に向けた有望な治療標的となり得る。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)				奥田 洋平	
論文審査担当者	(職)		氏 名		
	主 査	大阪大学教授	野々村 祝夫		署名
	副 査	大阪大学教授	小玉 美智子		署名
	副 査	大阪大学教授	新谷 康		署名

論文審査の結果の要旨

進行性腎癌に対しては免疫チェックポイント阻害薬を基盤とした治療が広く用いられているが、その治療効果には個人差が大きく、信頼性の高い予測バイオマーカーは未だ十分に確立されていない。本研究は、DNA損傷応答および免疫制御に関与する遺伝子であるSchlafen 11 (SLFN11) に着目し、腎癌におけるSLFN11の生物学的役割および臨床的意義を包括的に解析したものである。著者は、自施設コホートおよび複数の公開RNAシーケンスデータを用いて、SLFN11発現と臨床転帰、ならびに腫瘍免疫微小環境との関連を検討した。その結果、SLFN11高発現RCC症例では、免疫チェックポイント阻害薬治療後の無増悪生存期間が有意に延長しており、SLFN11が免疫チェックポイント阻害薬の治療効果を予測し得る因子であることを明らかにした。さらに、SLFN11高発現腫瘍では抗腫瘍免疫に関連する遺伝子群および経路が活性化しており、とくにM1マクロファージの腫瘍内浸潤が一貫して増加していることを示した。

機能解析においては、SLFN11欠損腎癌細胞株を用いたトランスクリプトーム解析およびプロテオーム解析により、SLFN11が顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) をコードするCSF2の発現を正に制御することを見出した。さらに、腎癌細胞とM0マクロファージの共培養系を用いた解析から、腫瘍細胞内在性のSLFN11がGM-CSF分泌を促進し、M0マクロファージを抗腫瘍性のM1表現型へ分化誘導することを実証した。これらの結果は、多重免疫蛍光染色による臨床ヒト検体の解析によっても裏付けられ、SLFN11高発現腫瘍においてGM-CSF産生腫瘍細胞およびM1マクロファージが有意に増加していることが確認された。

以上より、本研究は、腫瘍内在性SLFN11がGM-CSFを介したM1マクロファージ活性化を通じて抗腫瘍免疫を増強し、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果の向上に寄与するという新規の免疫制御機構を明らかにした点で高く評価され、博士（医学）の学位授与に十分値すると判断される。