

Title	Immunological mechanism of synergistic anti-cancer activities by activation of TLR9 and STING
Author(s)	Temizoz, Burcu
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/69650">https://hdl.handle.net/11094/69650</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## Abstract of Thesis

Name (TEMIZOZ BURCU)	
Title	Immunological mechanism of synergistic anti-cancer activities by activation of TLR9 and STING ( TLR9とSTINGの活性化による相乗的抗がん作用の免疫学的機序 )
Abstract of Thesis	
<p>Agonists for Stimulator of interferon genes (STING), such as the cyclic dinucleotide, cyclic guanosine monophosphate–adenosine monophosphate (cGAMP), are capable of activating TBK1-IRF3 axis to induce type I IFNs and act as adjuvants that can elicit antigen-specific B and T cell responses. On the other hand, TLR9 agonist, K type CpG ODN (K3 CpG), is a type 1 adjuvant that has already been used in clinical trials. Yet, evidence from previous reports suggested that STING agonists induce disadvantageous type 2 immunity, instead of protective type 1 immunity, and K3 CpG is only a weak inducer of interferons, thereby limiting their clinical applications both as vaccine adjuvants and immunotherapeutic agents for cancer. Current study took the advantage of combinatorial use of these two adjuvants and revealed that combination of TLR9 and STING agonists synergistically induced innate and adaptive IFN<math>\gamma</math>, becoming a robust type 1 adjuvant, as well as a strong immunotherapeutic agent for cancer. In vitro studies using human PBMCs and various mouse cells showed that synergism between TLR9 and STING agonists were mediated by the co-ordinate action of type I IFNs and the Th1-inducing cytokine IL-12 derived from both cDCs and pDCs, to culminate in IFN<math>\gamma</math> production from NK cells. As a consequence, use of TLR9 and STING agonists combination as a vaccine adjuvant together with a protein antigen indicated that combination can elicit significantly greater antigen-specific IgG2c, Th1 and CTL responses than those induced by singular adjuvant treatments. In addition, STING agonist-induced type 2 immune responses were significantly blunted by the combination. Moreover, in the explanted tumor models of thymoma and melanoma, intratumoral combination treatment induced robust anti-tumor immune responses via the mechanisms depending on both CTL and NK cells. Finally, in Pan02 peritoneal dissemination model, combination treatment provided significant protection to tumor-bearing mice, leading to long-term survivors through the mechanisms involving co-ordinate action of IL-12 and type I IFNs. Therefore, combination of TLR9 and STING agonists are not only strong type 1 adjuvants, capable of inducing potent cellular immunity, but also efficacious cancer immunotherapy agents that can potently induce not only CTL, but also NK cell responses in several tumor models. Hence, the combinations of TLR9 and STING agonists that can activate both mouse and human cells for synergistic IFN<math>\gamma</math> production, may have potential clinical applications as strong IFN<math>\gamma</math>-inducers.</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( Burcu Temizoz )		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	特任教授
	副 査	教授
	副 査	教授
	副 査	教授
		石井 健 長澤 丘 高島 成一 COBAN Cevayir
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>Temizoz氏は大阪大学免疫学フロンティア研究センターワクチン学教室に所属し、おもにワクチン、アジュバントの研究を行った。とくにがん免疫で重要な発見を行い、知財、学会、論文などの発表においても特筆すべき成果が見られる。</p> <p>がん免疫は、手術療法、放射線療法、化学療法を主体に行っていたがん治療における第4の治療軸として近年特に注目されている。その中で、自然免疫を活性化するワクチンアジュバントのがん免疫療法における作用機序の解明、新規薬剤の創出が期待されている。Temizoz氏は所属教室の黒田悦史准教授などの指導のもと、STINGリガンドという免疫活性を持つ環状ヌクレオチドの抗がん作用の機序解明およびその最適化の研究を行った。STINGのアゴニストであるcGAMPやci-dAMPなどはアジュバントとして使用するとIgEに代表される2型（アレルギー型）免疫が誘導され問題であったが、Temizoz氏はTLR9アゴニストであるCpG核酸を加えることによりIgEなどのアレルギー型免疫は強く抑制され、がん免疫に必須であるIgG2やTh1などの細胞性免疫が強く誘導された。これにより、STINGとTLR9の2アゴニストの投与によりつよい抗がん作用が認められた。結果この2アゴニストによる抗がん作用はシナジーがあり、がん抗原に依存しない新たながん免疫療法として期待される。この成果はすでにTemizoz氏が筆頭著者として論文化され（Temizoz B et al Eur. J. Immunol. 2015）、特許出願（PCT/JP2015/001564）や総説の執筆（Temizoz B et al Int. Immunol. 2016）を行った。予備審査と論文内容から判断し、研究内容は博士号取得に値すると考えます。</p>		