OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Intratumoral Delivery of an Adenoviral Vector Carrying the SOCS-1 Gene Enhances T-Cell-Mediated Antitumor Immunity By Suppressing PD-L1
Author(s)	中川, 慧
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72192
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

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）中川　慧

論文審査担当者	（職）	氏　名
主　査	大阪大学教授	木村 正
副　査	大阪大学教授	土岐 祐一郎
副　査	大阪大学教授	野口村 祝夫

論文審査の結果の要旨

卵巣癌は予後不良の疾患であり、再発例、進行例では有効な治療法が限られているため新規治療法として免疫チェックポイントが注目されている。

Suppressor of cytokine signaling(以下 SOCS)-1はJAK(janus kinase)の活性化を阻害し、JAK/ STAT(signal transducer and activator of transcription)3を始めとする癌の増殖シグナルを抑制して腫瘍増殖を抑制することがこれまで報告されている。このSOCSのJAK/ STATシグナルを抑制する作用に着目し、生体内においてアデノウイルスベクター(AdSOCS-1)を用いてSOCS-1を発現させることでIFN-γ/ JAK/ STAT1シグナル伝達経路を介したPD-L1の発現、抗腫瘍免疫に与える影響を検討した。

卵巣癌の手術検体において、活性型のSTAT1が高発現している症例は予後が不良であることを明らかにした。ヒト卵巣癌細胞株において、IFN-γ刺激により表面のPD-L1の発現が増強し、SOCS-1によりPD-L１の発現が抑制されることを確認した。マウスを用いたin vivoでの検討でAdSOCS-１の腫瘍増殖抑制効果を確認し、その機序がJAK/STAT1を介してPD-L1の発現を抑制し、腫瘍に浸潤するT細胞が活性化したことによるものであることを確認した。AdSOCS-1がJAK/ STAT1を介して抗腫瘍免疫の活性化に寄与し、卵巣癌の新規治療法になり得ることを示した一連の業績は学位の授与に値すると考えられる。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	中川　慧
論文題名 Title	Intratumoral Delivery of an Adenoviral Vector Carrying the *SOCS-1* Gene Enhances T-Cell–Mediated Antitumor Immunity By Suppressing PD-L1 （SOCS-1はPD-L1を抑制してT細胞の抗腫瘍免疫を活性化させ抗腫瘍効果を発揮する）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

卵巣がんは婦人科がんの中でも特に予後不良であり、プラチナ製剤不応例や再発症例においては治療法が限られている。近年免疫チェックポイントである、PD-1/PD-L1の免疫回避機構が予後と関与することが報告され、新たな治療戦略として注目されている。Suppressor of Cytokine Signaling (SOCS)は細胞内シグナル伝達経路JAK/STATを競合阻害し、サイトカインや増殖因子の細胞内シグナル伝達を負に制御する。これまでに、先行研究において、アデノウイルスベクター（AdSOCS）を用いて腫瘍にSOCS-1やSOCS-3を過剰発現させることで、中皮腫や肺がん、胃癌など種々の癌でJAK/STAT3の抑制やp38MAPKを抑制する直接的な抗腫瘍効果が報告されている。本研究ではJAK/STAT1シグナル伝達経路がPD-L1の発現に生体内で関わっていることに着目し、卵巣がん細胞に対して、AdSOCS-1を用いてSOCS-1を発現させることによる生体内での抗腫瘍効果を検証し、免疫と関連する効果のメカニズムを解明することを目的として以下の解析を行った。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

①大阪大学で手術を行われた卵巣癌83例の臨床検体におけるSTAT１の発現レベルを免疫染色で評価し、予後との関連を解析した。STAT1の発現が高い群は低い群に比べて予後不良であり、STAT-１は卵巣癌の予後因子であることが示唆された。

②腫瘍細胞表面のPD-L1をFACSで評価したところ、IFN-γ刺激によりPD-L1の発現が誘導され、AdSOCS-１を投与した群ではコントロールに比べて有意に誘導されたPD-L1の発現が抑制された。JAK inhibitorでも同様の結果が得られた。Western blotting で評価したところSOCSを強制発現させた細胞においてはSTAT１が抑制されていた。以上よりサイトカインシグナルで誘導された卵巣癌細胞のPD-L１の発現はJAK/ STAT1シグナルが関与しており、AdSOCS-１でその発現を抑制できることが示唆された。

上記の検討はヒト卵巣癌細胞株(OVISE, OVTOKO)マウス癌細胞株（HM-1（卵巣），CT26（大腸））を用いた。

③in vitroでAdSOCS-1による直接の増殖抑制効果が弱い細胞（HM-１、CT26）を用いて、マウス癌細胞株皮下移植モデルを作成し、in vivoにおけるAdSOCS-1投与群とコントロール群の腫瘍体積、重量の比較を行った。また、腫瘍細胞内のT cellの活性をFACSで評価を行った。

腫瘍増殖は体積、重量ともにAdSOCS-１投与によって有意に抑制された。AdSOCS-１を投与した群では腫瘍表面のPD-L１の発現が抑制され、細胞内のTcellの活性マーカーとなるGranzymeB, CD107aが有意に上昇していた。

④マウス癌細胞株皮下移植モデルにおいてAdSOCS-1とPD-L1 Fc proteinを投与した際の腫瘍増殖に与える変化を検討した。PD-L1FcとAdSOCS-１を同時に投与した群では、AdSOCS-１の抗腫瘍効果が減弱され、腫瘍増殖を抑制できなかった。

〔総　括(Conclusion)〕

以上より卵巣癌は生体内においてTcellから放出されるIFN-γなどのサイトカインの刺激からPD-L１を発現し、抗腫瘍免疫を回避している可能性があるが、AdSOCS-1は腫瘍細胞内にSOCS-１を発現させることで、JAK/ STAT1/ PD-L1の経路を抑制し、PD—L１の発現を低下させて、生体の腫瘍免疫を活性化し、抗腫瘍効果を発揮していると考えられた。