

Title	LPA4-Mediated Vascular Network Formation Increases the Efficacy of Anti-PD-1 Therapy against Brain Tumors
Author(s)	塚田, 陽平
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76461
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	塚田陽平
論文題名 Title	LPA4-Mediated Vascular Network Formation Increases the Efficacy of Anti-PD-1 Therapy against Brain Tumors (LPA4を介した血管ネットワーク形成が脳腫瘍に対する抗PD-1治療の効果を増強する)
論文内容の要旨	
〔目的 (Purpose)〕 腫瘍血管の構造や機能が、腫瘍微小環境に大きな影響を与えることが知られている。そのため、がん治療効果を高める腫瘍血管制御法が求められている。腫瘍血管の制御法として血管新生阻害が知られているが、当初期待されていた治療効果は得られていない。近年、腫瘍血管の制御法として、腫瘍血管構造を亢進させ、腫瘍内の未熟血管を成熟化させることで、薬剤送達や免疫細胞浸潤を高める血管正常化・血管促進と言われる概念が提唱されている。これまで当研究室では、リゾホスファチジン酸受容体4 (LPA4) を介したシグナルが皮下腫瘍の血管ネットワーク形成を促進し、薬物送達を改善することを報告してきた。しかし、臓器および腫瘍の種類ごとに血管の構造は異なり、がん種ごとに LPA が血管機能改善の向上を示すのか、薬物送達およびリンパ球浸潤に影響を与えているかは明らかになっていない。そこで、本研究では脳腫瘍を対象として、LPA 投与が脳腫瘍血管機能に与える影響を検討することを目的とした。また、LPA が化学療法だけでなく、免疫療法に対しても相乗効果を示すかを検討した。	
〔方法ならびに成績 (Methods/Results)〕 マウス膠芽腫細胞 GL261 を C57/BL6N マウス右大脳基底核に移植し、脳腫瘍同所性移植モデルを作製した。GL261 移植 7 日目より、週 3 日 1-oleoyl-LPA (1 mg/kg) を尾静脈内投与し、移植 15 日目に腫瘍を回収した。腫瘍の免疫染色により、腫瘍血管の形態的・機能的変化 (灌流・低酸素・薬剤の送達) を解析した。その結果、LPA を投与することで、腫瘍血管の延長と緻密な血管構造 (0-10 μ m) の形成が誘導された。また、LPA 投与により灌流血管の増加、低酸素領域の減少、低分子の腫瘍中心部への薬剤送達の向上が見られた。LPA による腫瘍血管変化が、化学療法の抗腫瘍効果に与える影響を調べるために、週 1 回テモゾロミド (TMZ) 20 mg/kg を腹腔内投与し、生存期間を調べた。その結果、TMZ 単剤に比べ、TMZ と LPA の併用が、マウスの生存期間を有意に延長した。 次に、LPA 投与による免疫系への影響を調べた。LPA を投与することで、リンパ球が腫瘍中心部に増加していた。リンパ球浸潤には、腫瘍内の高内皮細静脈 (HEV) の関与が知られているが、LPA による HEV 量に変化は見られなかった。一方、血管内皮細胞に発現するリンパ球の接着因子 VCAM-1 の発現上昇が見られた。次に、LPA が抗腫瘍免疫に与える影響を調べるために、LPA 投与に加え、週 2-3 回抗 PD-1 抗体 200 μ g/mouse を腹腔内投与し、生存期間を調べた。LPA が脳腫瘍中心部への抗体送達を高め、抗 PD-1 抗体による免疫療法の抗腫瘍効果を高めた。	
〔総括 (Conclusion)〕 本研究では、マウス脳腫瘍モデルに対する LPA 投与が血管ネットワーク形成と血管機能を高め、化学療法だけでなく免疫療法の治療効果を高めることを示した。このことから、LPA4 シグナルを制御する薬剤が、脳腫瘍の治療効果を高める可能性を示唆している。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 塚田 陽平	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 高倉 輝幸
	副 査 大阪大学教授 原 英二
	副 査 大阪大学教授 塚田 陽平
論文審査の結果の要旨	
<p>本研究は、リゾホスファチジン酸 (LPA) 投与が脳腫瘍血管ネットワークに与える影響と、がん治療薬との併用による脳腫瘍治療効果について検討したものである。その結果、LPA の投与が血管ネットワーク形成を促進し、化学療法だけでなく免疫療法の治療効果を高めることを明らかにした。</p> <p>本研究では、LPA が機能的な血管ネットワーク形成を促進し、化学療法の治療効果を高めることをマウス脳腫瘍モデルにて明らかにした。また、LPA 投与による腫瘍内リンパ球の増加は、リンパ球接着因子 VCAM-1 の血管内皮細胞における発現上昇を介しており、これらは G タンパク質共役型受容体 LPA4 依存的であることが明らかとなった。さらに、LPA は外部から投与した抗体を腫瘍中心部まで送達させ、抗 PD-1 抗体を用いた免疫療法の治療効果を高めることを見出した。</p> <p>本論文では、脳腫瘍における LPA シグナル伝達が腫瘍内リンパ球の増加や抗 PD-1 抗体の腫瘍内送達を促進させ、免疫療法の治療効果を高めうるという新たな知見が得られたことが認められ、博士 (医学) の学位授与に値する。</p>	