

Title	IL-33 Induces Sema4A Expression in Dendritic Cells and Exerts Antitumor Immunity
Author(s)	菅, 泰彦
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87696
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	菅 泰彦
論文題名 Title	IL-33 Induces Sema4A Expression in Dendritic Cells and Exerts Antitumor Immunity (IL-33は樹状細胞のSema4A発現を誘導し抗腫瘍効果を示す)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>近年、癌の治療においては、癌免疫療法が、新しい標準的な治療法として確立されている。しかし、免疫チェックポイント阻害剤などの加療は、自発的に抗腫瘍免疫応答が生じて、かつ免疫細胞が腫瘍局所に豊富に存在している、いわゆるhotな腫瘍環境においてのみ有効であるため、その奏効率と延命効果は依然として不十分である。免疫療法の有効性を改善するための1つの戦略として、腫瘍環境をcoldからhotに変換することが重要だと考えられている。腫瘍環境を調整する可能性のあるアジュバントまたは適切なサイトカインを用いて抗腫瘍免疫を積極的に促進することは、そのような試みの一つであり、我々は、そのような可能性を持つサイトカインとして、IL-33に着目した。IL-33は近年、腫瘍に対しての役割が注目されてきたサイトカインであるが、どのような状況で抗腫瘍免疫応答を最大限發揮するのかはいまだ不明である。肺癌細胞モデルにおいてIL-33の果たす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>IL-33の抗腫瘍効果の根本的なメカニズムを探索する目的で、ATCCより購入したマウス肺癌細胞株LLCと同系マウスのBL6/Jを使用して <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> 実験を実施した。結果として、IL-33は、細胞障害性T細胞 (CTL) でのIFNγ産生をアップレギュレートすることにより腫瘍増殖を有意に阻害していることが確認された。また、腫瘍環境中のIL-12もmRNAレベルで上昇しており、IL-33投与有無でのsplenic DCのRNAseqを施行し、動きのある分子を確認した。結果、DCにおいてIL-12発現上昇は認めなかったものの、セマフォリン4A (Sema4A) の有意な上昇を確認した。また、脾臓・流入リンパ節・腫瘍環境から回収した各種細胞をFCMで解析した結果では、CD8T及びDCでSema4Aの上昇が認められ、活性化の指標となる可能性が示唆された。</p> <p>セマフォリンは、膜結合タンパク質または分泌タンパク質を含むタンパク質ファミリーであり、配列の類似性と構造的特徴に基づいて8つのクラスに分類される。セマフォリンは、発達、免疫、および炎症や癌を含むさまざまな病気で役割を果たす。これらのうち、SEMA4Aは、血管新生、免疫応答、癌など、複数の生理学的および病理学的状況に関与している。Sema4AはDCの表面に多く発現する分子で、T cellの活性化に重要な分子であることが分かっている。Sema4A KOマウスを用い、WTマウスと同様の実験を行ったところ、IL-33の抗腫瘍効果はSema4A KOマウスでは消失した。WTマウスとSema4A KOマウスのdata比較により、IL-33がDCのSema4A発現を誘導し、CD8Tを活性化することを確認した。我々は過去に、Sema4A-PlexinB2 axisを介してSema4AがCD8Tを活性化することを報告しており、その機序が考えられた。腫瘍環境においては活性化したCD8TはDCとinteractionし、活性が増強することもわかっており、腫瘍局所のIL-12上昇が説明された。腫瘍微小環境において、IL-33誘導性のDCのSEMA4A上昇が起り、CD8Tを活性化するメカニズムは新規の発見であり、論文報告した。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
IL-33は、樹状細胞のSEMA4A発現を誘導し、抗腫瘍効果を示す。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 菅 泰彦	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 熊ノ郷 淳
	副 査 大阪大学教授 新谷 康
	副 査 大阪大学特任教授 豊福利 浩
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>がん免疫療法は、新しい標準的な治療戦略として大きな効果を示すが、免疫チェックポイント阻害剤の使用など、ほとんどの現在のアプローチは自発的な抗腫瘍性免疫応答に依存し、応答率および生存利益は未だ不十分である。免疫療法の有効性を改善する1つの可能性は、アジュバントや特異的サイトカインを使用し抗腫瘍免疫を促進することである。IL-33はこのようなサイトカイン療法の候補となっているが、抗腫瘍免疫効果を発揮する機序は未だ不明である。</p> <p>本研究では、肺がん細胞株と同系マウスモデルを用い腫瘍増殖実験を行った。その結果、IL-33による腫瘍増殖抑制効果および、腫瘍浸潤CD8⁺ T細胞によるIFN-γ上昇を確認した。IL-33は樹状細胞にセマフォリン4A (Sema4A) 発現を誘導し、このSema4AがCD8⁺ T細胞を活性化し、抗腫瘍効果を増強することを見出した。本研究では、Sema4AがマウスにおけるIL-33の抗腫瘍効果に本質的に必要であることを解明し、IL-33およびSema4Aを潜在的な治療標的として提示した。ワクチン開発を含むがん研究の様々な分野で大きな価値を有すると考えられ、学位論文に値する。</p>	