

Title	Regnase-1 downregulation promotes pancreatic cancer through myeloid-derived suppressor cell-mediated evasion of anticancer immunity
Author(s)	岡部, 純弥
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/96288">https://hdl.handle.net/11094/96288</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

## 論文内容の要旨

## Synopsis of Thesis

氏名 Name	岡部 純弥
論文題名 Title	Regnase-1 downregulation promotes pancreatic cancer through myeloid-derived suppressor cell-mediated evasion of anticancer immunity (Regnase-1の発現低下は、骨髄由来サプレッサー細胞による抗腫瘍免疫の抑制を介して膵がんを促進する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕 慢性膵炎は膵がんのリスク因子であることが知られているが、その正確な分子メカニズムはまだ完全には解明されていない。免疫細胞によって誘導される炎症反応は病原体の排除など生体の恒常性維持に重要であるが、過剰な免疫応答は自己免疫疾患や慢性炎症性疾患などの発症につながるため、炎症性サイトカインは厳密に制御されている。近年Regnase-1 (REG-1)がIL-6など様々な炎症に関与する分子のmRNAを分解することで、炎症のブレーキ役として働いていることが明らかとなった。またREG-1はアポトーシスや転移能の制御など様々な機序で腎がんや乳がんなどの悪性腫瘍の制御にも関与していることも報告されている。しかし、膵がんにおけるREG-1の役割は未だ明らかではなく、我々はREG-1による炎症の制御と膵がんの進展についての関連を明らかにするために研究を行った。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 膵癌手術検体のREG-1発現スコアと臨床背景を比較するとREG-1発現は臨床転帰と負の相関を示し、REG-1発現スコア及び血清CEA値は予後の独立した予測因子であった。また、REG-1発現スコアとCD11b陽性細胞数の間にも負の相関を認めた。膵がんモデルマウスの腫瘍部ではREG-1の発現低下・CD11b陽性細胞の浸潤を認めた。膵特異的Kras変異型REG-1欠損マウスを作成すると全個体に膵がんを発症し早期に死亡した。腫瘍部にはCD11b陽性細胞が多数浸潤しており、腫瘍部ではPMN-MDSCのマーカーであるItgam、Ly6gやArg1、Nos2、S100a8およびS100a9などの遺伝子の有意な発現上昇が認められた。Flow cytometryの結果、これらのCD11b陽性細胞はLy6g陽性Ly6c陰性であり、PMN-MDSCと考えられた。膵がんモデルマウスから樹立した細胞株 (KPC細胞) を用いて同種同所移植 (KPCモデル) を作成すると、REG-1欠損KPCモデルではMDSCの増加、CD8陽性T細胞の抑制ならびに腫瘍増大を認め、Itgam、Ly6g、Arg1、Nos、S100a8、S100a9などの発現が亢進・Ifng、Fas1、Gzmbなどの発現が低下していた。REG-1欠損KPCモデルから抽出したCD11b陽性細胞と野生型KPC細胞を共移植すると腫瘍は増大・MDSCが増加したが、REG-1欠損KPCモデルにおいてCD11b陽性細胞を除去すると腫瘍は縮小した。野生型KPCモデルに対してCD8陽性細胞を除去すると腫瘍は増大し、REG-1欠損による腫瘍増大効果は消失した。また、ノックアウトマウス、マウス膵癌由来細胞株、KPCモデルいずれにおいてもREG-1欠損によりMDSCを誘導するサイトカインであるCxc11、Cxc12の発現亢進を認めた。ヒト膵がん細胞株においてRIP-Seq assayを行った結果、REG-1はCXCL1、CXCL2などのmRNAに直接結合しており、siRNAを用いてREG-1発現を抑制するとCXCL1、CXCL2などの発現は亢進した。ヒト膵がん由来細胞株に対してIL-1 $\beta$ 刺激を行うことによりREG-1発現は低下し、CXCL1、CXCL2発現が亢進した。これらの結果からIL-1 $\beta$ を介したREG-1発現低下はMDSCによる抗腫瘍免疫抑制を介して膵がん進展を促進している可能性が示唆された。	
〔総括(Conclusion)〕 我々はIL-1bを介したREG-1の発現低下がMDSCを誘導し、抗腫瘍免疫の回避を介して膵がんを促進するという新規かつ重要な知見を明らかにした。本研究から、膵がん患者において炎症による癌進展機序を標的とした治療が有効となる可能性があると考えられた。	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 岡部純弥	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 竹原 敏中
	副 査 大阪大学教授 岸上 通彦
	副 査 大阪大学教授 上田 啓次
論文審査の結果の要旨	
<p>REGNASE-1 (REG-1) は炎症関連遺伝子のmRNAを分解し、免疫応答を制御している分子である。肺癌手術検体のREG-1発現は臨床転帰と負の相関を示し、予後の独立した予測因子であった。肺特異的Kras変異型REG-1欠損マウスはMDSCの浸潤を伴う肺癌を発症し早期に死亡した。ヒト肺癌細胞株においてREG-1はCXCL1、CXCL2などのmRNAに結合し、REG-1発現を抑制するとその発現は亢進した。IL-1<math>\beta</math>刺激によりREG-1発現は低下し、CXCL1、CXCL2発現が亢進した。肺癌モデルマウスから樹立した細胞株を用いて同種同所移植 (KPCモデル) を作成すると、REG-1欠損KPCモデルではMDSCの増加、CD8陽性T細胞の抑制ならびに腫瘍増大を認めた。KPCモデルから抽出したCD11b陽性細胞とKPC細胞を共移植すると腫瘍は増大したが、REG-1欠損KPCモデルにおいてCD11b陽性細胞を除去すると腫瘍は縮小した。野生型KPCモデルに対してCD8陽性細胞を除去すると腫瘍は増大しREG-1欠損による腫瘍増大効果は消失した。以上からIL-1<math>\beta</math>を介したREG-1発現低下はMDSCによる抗腫瘍免疫抑制を誘導し、肺癌進展を促進している可能性が示唆された。</p> <p>上記研究成果は医学博士の学位授与に値する。</p>	