

## 論文審査の結果の要旨

氏名：向井 裕紀

博士の専攻分野の名称：博士（生物資源科学）

論文題名：腫瘍微小環境を介した免疫抑制機構の解明

審査委員：           (主 査)           教授 高橋 恭子  
                          (副 査)           教授 関 泰一郎  
  教授 伊藤 琢也

腫瘍組織に混在する正常細胞やその代謝産物から形成される腫瘍微小環境は、腫瘍の発達に重要な役割を果たし、様々なメカニズムにより抗腫瘍免疫を抑制することが知られている。本論文では、腫瘍微小環境を構築する代表的な自然免疫細胞の1つである腫瘍関連好中球（TAN）に着目し、腫瘍微小環境がもたらす免疫抑制および腫瘍発達促進の新しいメカニズムとして、がん細胞の細胞死を介した好中球細胞外トラップ(NETs)の誘導機構を明らかにした。

まず、第1章では、乳がん細胞株4T1と大腸がん細胞株CT26をそれぞれマウスの皮下に移植するモデルを用いて、腫瘍微小環境を構成する自然免疫系細胞の組成ががん細胞株により異なり、特に4T1腫瘍中には大量のTANが浸潤し、高頻度でNETsが誘導されていることを明らかにした。さらに、4T1腫瘍では高い頻度でがん細胞のアポトーシスが確認された。次に、第2章では、正常細胞のアポトーシスにおいてカスパーゼ依存的に活性化することが知られる細胞膜チャネルPanx1の遺伝子を欠損させた4T1細胞株を樹立し、マウスへ皮下移植することにより、NETsの誘導および腫瘍の発達促進がPanx1に依存的であることを明らかにした。また、NETs形成に必須の酵素PAD4の遺伝子欠損マウスに4T1を移植し、NETsの形成阻害により好中球の細胞障害活性に関わる遺伝子の発現が増大すること、腫瘍発達が抑制されることを示した。最後に、第3章では、4T1細胞からPanx1依存的に放出されるNETs誘導因子について解析した。マウス骨髄由来好中球を用いた*in vitro*アッセイにより、4T1の培養上清中にNETs誘導活性を持ち、アポトーシス誘導時にPanx1依存的に放出される低分子代謝産物が存在することを示した。さらに、ポリアミンの1つであり、Panx1を介して放出されることが知られるスペルミジンがNETs誘導活性を有することを明らかにし、マウスへのポリアミン合成酵素阻害剤の投与により腫瘍内のNETsの抑制と腫瘍発達の抑制が観察された。

これらの結果から、4T1細胞は高頻度でアポトーシスを起こし、Panx1依存的にスペルミジン等の代謝産物を放出することにより、TANにNETsを誘導して抗腫瘍免疫を回避すると推察された。以上、本論文は腫瘍微小環境を介したがん細胞の新たな免疫回避機構の一端を解明したもので、学術上、さらに、免疫療法不応性のがんに対する新たな治療標的として応用上貢献するところが大きい。よって本論文は、博士（生物資源科学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以上

令和5年2月27日