

学位論文抄録

Dysfunction of sinus macrophages in tumor-bearing host induces resistance to immunotherapy
(リンパ節洞マクロファージ機能不全による免疫療法抵抗性の誘導)

穴見 俊樹

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻泌尿器科学

指導教員

神波 大己 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻泌尿器科学

菰原 義弘 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻細胞病理学

Abstract of the Thesis

Background and Purpose: Sinus macrophages in draining lymph nodes (DLNs) are involved in anti-tumor immune reactions. CD169 (Sialoadhesin, Siglec-1) is expressed on sinus macrophages and is considered a surrogate marker for the immunostimulatory phenotype of macrophages. In the present study, the significance of sinus macrophages in immunotherapy was evaluated using mouse models.

Methods: MC38-, E0771-, MB49-, and LLC- bearing mice were subjected to treatments involving an anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) antibody and/or naringin. The present study assessed cytotoxic T-lymphocyte (CTL) infiltration in tumor tissues and CD169 expression in sinus macrophages.

Results: Treatment with anti-programmed death-ligand 1 (PD- L1) antibody suppressed the subcutaneous tumor growth of MC38 and E0771 cells but was not effective against MB49 and LLC tumors. Decreased cytotoxic T-lymphocyte (CTL) infiltration in tumor tissues and CD169 expression in sinus macrophages were observed in MB49 and LLC cells compared to corresponding parameters in MC38 and E0771 cells. The anti-tumor effects of the anti-PD-L1 antibody on MC38 and E0771 cells were abolished when sinus macrophages in DLNs were depleted, suggesting that sinus macrophages are involved in the therapeutic effect of the anti-PD-L1 antibody. Naringin activated sinus macrophages. Naringin inhibited tumor growth in MB49- and LLC-bearing mice but did not affect that in MC38- and E0771-bearing mice. The infiltration of CTLs in tumor tissues and their activation were increased by naringin, and this effect was impaired when sinus macrophages were depleted. Combination therapy with naringin and anti-PD-L1 antibody suppressed MB49 tumor growth.

Conclusions: CD169-positive sinus macrophages in DLNs are critical for anti-tumor immune responses, and naringin suppresses tumor growth by activating CD169-positive sinus macrophages and anti-tumor CTL responses. The activation status of sinus macrophages has been suggested to differ among tumor models, and this should be investigated in future studies.

学位論文抄録

背景と目的:リンパ節は様々な免疫反応に関わる重要なリンパ器官である。リンパ節にはマクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞が存在しており、獲得免疫に重要な役割を果たしている。腫瘍において、所属リンパ節の CD169 (Sialoadhesin, Siglec-1) 陽性洞マクロファージは抗腫瘍免疫の誘導に密接に関わることが知られている。本研究では、免疫療法におけるリンパ節洞マクロファージの重要性についてマウスモデルを用いて評価した。

方法: MC38 (マウス大腸癌)、E0771 (マウス乳癌)、MB49 (マウス膀胱癌)、LLC (マウス肺癌) をマウス皮下に移植し、PD-L1 抗体を用いた免疫療法を行い、所属リンパ節における洞マクロファージの活性化状態を解析した。また、洞マクロファージを活性化させるナリンジンが免疫療法の効果を増加させるかどうかを検討した。

結果: 抗 PD-L1 抗体による免疫療法は、MC38 および E0771 の腫瘍発育を抑制したが、MB49 および LLC には無効であった。洞マクロファージを解析したところ、MC38 および E0771 では CD169 の発現はコントロール群と比較して変化はみられなかったが、MB49 および LLC では CD169 の発現低下が認められた。腫瘍組織へのリンパ球浸潤は、MC38 および E0771 で高く、MB49 および LLC で低い傾向にあった。MC38 および E0771 に対する免疫療法の抗腫瘍効果は、洞マクロファージを枯渇させることで消失した。腫瘍組織へのリンパ球浸潤も洞マクロファージの枯渇により減少したことから、リンパ節洞マクロファージが免疫療法の治療効果に密接に関与していることが示唆された。リンパ節洞マクロファージを活性化させる化合物であるナリンジンは、MB49 および LLC の腫瘍発育を抑制したが、MC38 および E0771 の腫瘍形成には影響を及ぼさなかった。ナリンジンの併用により、免疫療法耐性であった MB49 に対して、免疫療法の効果がみられた。

結論: 所属リンパ節の CD169 陽性洞マクロファージは抗腫瘍免疫応答に重要な役割を有しており、洞マクロファージの機能不全が免疫療法耐性に関与していることが示唆された。ナリンジンは CD169 陽性洞マクロファージを活性化させることで、免疫療法に耐性を有する腫瘍を、免疫療法感受性に変化させることが可能であると考えられた。また、腫瘍は免疫学的側面から HOT 腫瘍と COLD 腫瘍に分類されるが、洞マクロファージの活性化状態が HOT と COLD の違いに関与している可能性もあり、今後の検討課題である。