

Patched 1-interacting Peptide Represses Fibrosis in Pancreatic Cancer to Augment the Effectiveness of Immunotherapy

大山, 康博

<https://hdl.handle.net/2324/4060064>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏 名：大山 康博

論 文 名：Patched 1-interacting Peptide Represses Fibrosis in Pancreatic Cancer to Augment the Effectiveness of Immunotherapy

(PTCH1 結合ペプチドは膵癌の線維化を抑制し免疫治療の効果を増強する)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

膵癌は免疫治療に抵抗性である。膵癌の強い線維化が腫瘍への免疫細胞浸潤を阻害していることが、治療抵抗性の一因として考えられる。我々は、Hedgehog 阻害剤：Patched (PTCH) 1 結合ペプチドが膵癌の線維化と免疫細胞浸潤および、免疫治療効果に及ぼす影響について検討した。このペプチドは膵癌細胞だけでなく、癌関連線維芽細胞株(CAFs)の増殖、遊走を抑制した。さらに、CAFs での細胞外基質や TGF- β 1 の産生を抑制し、膵癌細胞の HLA-ABC 発現および、リンパ球の IFN- γ 産生を亢進した。PTCH1 結合ペプチドは、in vivo では膵癌の線維化を抑制し、腫瘍への免疫細胞浸潤を増加させた。PTCH1 結合ペプチドと抗 PD-1 抗体との併用では、抗腫瘍効果が増強し、自己の癌細胞とリンパ球を用いた実験系でも同様の結果が得られた。これらの結果は、PTCH1 結合ペプチドが直接の腫瘍抑制効果に加えて、膵癌の線維化抑制により免疫細胞浸潤を亢進させ、それに伴い免疫治療効果を増強することを示している。したがって、PTCH1 結合ペプチドを用いた治療は、直接の腫瘍抑制効果と膵癌に対する免疫反応増強という 2 つの異なった作用機序を持つ新たな膵癌の治療法となりうる。