

PTPN3 is a potential target for a new cancer immunotherapy that has a dual effect of T cell activation and direct cancer inhibition in lung neuroendocrine tumor

竹田（古賀）， 智子

<https://hdl.handle.net/2324/4784473>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : (c)2021 The Authors. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

(別紙様式2)

氏名	古賀 智子
論文名	PTPN3 is a potential target for a new cancer immunotherapy that has a dual effect of T cell activation and direct cancer inhibition in lung neuroendocrine tumor
論文調査委員	主査 九州大学 教授 江藤 正俊 副査 九州大学 教授 岡本 勇 副査 九州大学 教授 中川 尚志

論文審査の結果の要旨

申請者らは先の研究で、リンパ球に発現する非受容体型チロシン脱リン酸化酵素(PTPN)-3がリンパ球において免疫チェックポイント分子として作用することを新たに見出し、リンパ球におけるPTPN3抑制治療の可能性を報告した。一方で、PTPN3は様々な癌でも発現しており、その生物学的役割の解析は未だ不十分であり、特に小細胞肺癌(SCLC)及び大細胞神経内分泌癌(LCNEC)を含む肺神経内分泌腫瘍(肺NET)においては癌細胞におけるPTPN3の生物学的意義は全く分かっていない。そこで、今回は肺NETにおけるPTPN3の生物学的意義解析を行い、肺NET に対するPTPN3抑制治療の可能性を検証した。アロ(他家)リンパ球を用いたマウス異種移植片モデルでの治療実験により、SCLC細胞におけるPTPN3阻害が、PTPN3抑制活性化リンパ球の抗腫瘍効果を増強することが分かった。さらに、PTPN3は、SCLC切除組織標本において、癌組織線維化亢進、CD8/FOXP3比および細胞性免疫の抑制と関連していた。オートローガス(自己)リンパ球を用いたマウス異種移植片モデルでの治療実験においても、LCNEC細胞におけるPTPN3阻害がPTPN3抑制活性化リンパ球の抗腫瘍効果を増強した。In vitroの実験では、PTPN3は肺NETの増殖、浸潤及び遊走などの悪性形質の誘導に関与した。PTPN3からのシグナル伝達はCA CNA1Gカルシウムチャンネルによるチロシンキナーゼリン酸化を介して、MAPK/PI3Kシグナルを経由していた。以上の結果は、肺NETにおいてPTPN3抑制治療がTリンパ球活性化と直接の癌抑制という2つの効果を持つ新規癌治療法となることを示唆しており、新たな癌免疫治療開発に大きな意義を提供すると考えられた。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。