

Inhibition of PTPN3 Expressed in Activated Lymphocytes Enhances the Antitumor Effects of Anti-PD-1 Therapy in Head and Neck Cancer, Especially in Hypoxic Environments

益田, 昌吾

<https://hdl.handle.net/2324/7182388>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 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： 益田 昌吾

論文名： Inhibition of PTPN3 Expressed in Activated Lymphocytes Enhances the Antitumor Effects of Anti-PD-1 Therapy in Head and Neck Cancer, Especially in Hypoxic Environments

(頭頸部癌において、活性化リンパ球に発現するPTPN3を抑制する事で、特に低酸素環境下において抗PD-1抗体薬治療の抗腫瘍効果が増強する)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

細胞傷害性リンパ球が実際に癌とinteractionする癌微小環境では、リンパ球の疲弊が促進され、それが免疫チェックポイント阻害剤の標的因子となる。しかしながらその一方で、その効果は限定的であり、奏効率を改善させる事が課題となっている。我々は、先行研究で非受容体型チロシン脱リン酸化酵素の一つであるprotein tyrosine phosphatase nonreceptor type (PTPN) 3が活性化リンパ球の免疫チェックポイント分子となり得る事を報告し、PTPN3抑制による癌免疫治療の開発が期待されている。本研究では、癌微小環境の1つである低酸素環境下でのリンパ球の疲弊の観点から、我々が見出したPTPN3抑制治療に焦点を当て、抗programmed death receptor (PD)-1 抗体薬の奏功を改善する方策を検証した。その結果、低酸素環境下における活性化リンパ球のPTPN3発現は、他の免疫チェックポイント分子であるPD-1、T cell immunoglobulin mucin (TIM)-3、lymphocyte-activation gene (LAG)-3と同様に発現が亢進し、疲弊マーカーとして機能した。また、PTPN3抑制活性化リンパ球は、低酸素環境下においてmTOR-Aktシグナル伝達経路の活性化を促し、増殖・遊走・細胞傷害活性能を増強させた。更に活性化リンパ球のPTPN3抑制によりPD-1発現が亢進し、in vitro及びin vivoで抗PD-1抗体薬の頭頸部癌に対する抗腫瘍効果が亢進した。これらの結果は、活性化リンパ球に発現するPTPN3の抑制が、特にリンパ球の疲弊の一因となる低酸素環境下において頭頸部癌の抗PD-1抗体薬の治療効果増強法の一つとなり得る事を示唆している。