

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)

(別紙様式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			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	中原 剛士
	副査	九州大学	教授	吉本 幸司
	副査	九州大学生体防御医学研究所	教授	馬場 義裕

論文審査の結果の要旨

申請者らは、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、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・細胞傷害活性を增強させた。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。

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。