

Blockade of histamine receptor H1 augments immune checkpoint therapy by enhancing MHC-I expression in pancreatic cancer cells

鐘, 坪杉

<https://hdl.handle.net/2324/7362168>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : © The Author(s) 2024.



(別紙様式2)

氏 名	鐘 坪杉
論 文 名	Blockade of histamine receptor H1 augments immune checkpoint therapy by enhancing MHC-I expression in pancreatic cancer cells (ヒスタミン受容体H1の遮断は、膵癌細胞におけるMHC-I発現を増加することで、免疫チェックポイント療法を強化する)
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 馬場 英司 副 査 九州大学 教授 園田 康平 副 査 九州大学 教授 田尻 達郎

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

免疫チェックポイント阻害 (ICB) 療法は特定のがんの管理に非常に効果的であることが証明されているが、膵管腺癌 (PDAC) の治療においては効果が限定されている。そのため、ICBの効果を向上させることによりPDACの予後を改善する可能性がある。本研究では、ヒスタミン受容体H1 (HRH1) に焦点を当て、PDACにおけるICB療法へのその影響を調査した。PDAC患者の膵臓がん細胞 (PCC) 試料におけるHRH1発現を、公開データ解析および免疫組織化学染色 (IHC) を通じて評価した。PCCにおけるHRH1の影響は、HRH1拮抗剤と小さなヘアピンRNA (shRNA) を用いて評価した。Western blot、フローサイトメトリー、定量逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR)、およびマイクロアレイ解析などの技術を使用して、がん細胞におけるHRH1と主要組織適合性複合体クラスI (MHC-I) 発現との関係を特定した。同所移植モデルに対するHRH1拮抗またはノックダウンと抗プログラム細胞死受容体1 (α PD-1) 療法とを組み合わせることで実施し、IHC、免疫蛍光染色、ヘマトキシリンおよびエオシン染色を用いて評価した。がん細胞におけるHRH1発現はHLA-ABC発現、CD8陽性T細胞、および細胞傷害性CD8陽性T細胞と負の相関があった。本研究結果は、HRH1の遮断がコレステロール生合成シグナル伝達を介してPCCにおけるMHC-I発現を上昇させることを示した。同所移植モデルでは、HRH1および α PD-1の併用阻害により、ICB療法への抵抗を克服し、細胞傷害性CD8陽性T細胞の浸潤と効果を増強した。以上より、HRH1はがん細胞において免疫抑制的な役割を果たした。従ってHRH1への介入は、PDACの免疫療法への感受性を増幅する有望な方法となり得る。

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。

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。

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。