

# Tumor-associated neutrophils upregulate Nectin2 expression, creating the immunosuppressive microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma

羅, 海珍

<https://hdl.handle.net/2324/7363633>

---

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.



氏名： 羅 海珍

論文名： Tumor-associated neutrophils upregulate Nectin2 expression, creating the immunosuppressive microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma

(腫瘍関連好中球はNectin2の発現を亢進し、膵癌における免疫抑制性腫瘍微小環境の形成を促進する)

区分： 甲

## 論文内容の要旨

### 背景

腫瘍関連好中球 (TANs) は膵癌微小環境に豊富に存在し、膵癌の進行に重要な役割を担っていることが示されている。本研究は、TANsが膵癌の進行を促進するメカニズムを解明し、膵癌に対する効果的な免疫療法を確立するための新たな治療標的を特定することである。

### 方法

TANs の腫瘍促進メカニズムを特定するため、マイクロアレイおよびサイトカインアレイによる網羅的解析を行った。ヒト由来のTANはヒトHL-60細胞を分化させ、マウス由来のTANはマウス膵癌同所移植モデルから分取し解析に用いた。膵癌細胞や細胞障害性T細胞とTANsとの相互作用は、in vitro共培養モデル、およびマウス同所/皮下移植モデルを用いて評価した。ヒト膵がん組織のsingle-cell RNA-sequencingデータの解析からTANのphenotypeについて検討した。

### 結果

膵癌微小環境における好中球の浸潤増加は、膵癌患者の予後不良と関連していた。TANsはCCL5を分泌し、膵癌細胞の遊走や浸潤を促進した。TANsは、免疫チェックポイント分子であるNectin2の発現を亢進しており、CD8陽性T細胞の疲弊化を誘導していた。Nectin2を阻害することでCD8陽性T細胞の抗腫瘍機能は回復し、膵癌の進行を抑制できることをマウスモデルで示した。TANsには、Nectin2+ TANsと OLR1+ TANsの2つの表現型があり、異なる機序で腫瘍免疫を抑制している可能性が示された。TANの成立や腫瘍に対する機能には、小胞体ストレスが関与していることが示唆された。

### 結論

TANsはCCL5の分泌や、Nectin2の発現を亢進することで膵癌の進行を促進する。免疫チェックポイント分子Nectin2を標的とした免疫治療は、膵癌における新たな治療戦略になり得る。