

# 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.



(別紙様式2)

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)
論文調査委員	主査 九州大学 教授 岡本 勇 副査 九州大学 教授 吉住 朋晴 副査 九州大学生体防御医学研究所 教授 福井 宣規

### 論文審査の結果の要旨

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。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。

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。

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。

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し、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。