

PTPN3 inhibition contributes to the activation of the dendritic cell function to be a promising new immunotherapy target

岩本, 直也

<https://hdl.handle.net/2324/7363639>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 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	岩本 直也
論 文 名	PTPN3 inhibition contributes to the activation of the dendritic cell function to be a promising new immunotherapy target (PTPN3阻害は樹状細胞機能の活性化に寄与し新たな免疫療法として期待される)
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 吉住 朋晴 副 査 九州大学 教授 小田 義直 副 査 九州大学 教授 馬場 英司

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

(主論文内容の要旨：「論文内容の要旨」や「学位論文調書」から引用してください。「我々は」などは、「申請者らは」等に変更してください。目的：PTPN (protein tyrosine phosphatase non-receptor type) 3がリンパ球の免疫チェックポイント分子として同定され、がん免疫療法の新規標的としての可能性が期待された。しかし、免疫療法の開発には、抗原提示細胞としての樹状細胞 (DC) の機能を評価することが重要である。申請者らは、本研究で健常人から得られたヒト末梢血単球から誘導した樹状細胞 (DC) に対するPTPN3の生物学的効果を解析することを目的とした。方法：siRNAを用いてDCのPTPN3をノックダウンした。DCの成熟には、がん細胞由来のセルライセートとTNF- α /INF- α を未熟DCに添加した。細胞傷害性アッセイでは、標的がん細胞は、健康なヒト白血球抗原 (HLA) -A24とマッチングしないSBC5、またはマッチングするSq-1とした。サイトカイン量の測定にはELISAを用いた。細胞内シグナル伝達系を調べるために、細胞内染色を用いた。結果：PTPN3のノックダウンは、成熟DCにおけるDC数、CD80およびケモカイン受容体 (CCR) 7の発現、インターロイキン12p40/p70の産生を有意に増加させた。HLA-A24制限DCとヒト肺扁平上皮がん細胞の細胞傷害性アッセイでは、成熟DCにおけるPTPN3の発現を阻害することで、INF- γ とグラナザイムBの産生を増加させた細胞傷害性Tリンパ球が誘導され、がん細胞に対する傷害性とがんへの遊走が増強された。さらに、PTPN3の発現阻害はDCにおけるMAPK経路を活性化した。結論：PTPN3の発現阻害は、リンパ球だけでなくDCをも活性化する新規がん免疫療法の開発に貢献する可能性がある。)

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。