

低毒性のTLR4アゴニストは、CD8陽性細胞傷害性リンパ球の浸潤を促進することにより、骨肉腫の腫瘍増殖と肺転移を抑制する

大山, 龍之介

<https://hdl.handle.net/2324/7363685>

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



(別紙様式2)

氏 名	大山 龍之介
論 文 名	低毒性のTLR4アゴニストは、CD8陽性細胞傷害性リンパ球の浸潤を促進することにより、骨肉腫の腫瘍増殖と肺転移を抑制する
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 相島 慎一 副 査 九州大学 教授 馬場 英司 副 査 九州大学 教授 江藤 正俊

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【背景】骨肉腫は代表的な骨原発の悪性腫瘍であり、集学的治療の進歩により予後は大きく改善したが、進行例の予後はいまだ不良である。申請者らは骨肉腫マウスモデルにおいて、LPSによるToll様受容体4 (TLR4) 活性化が抗腫瘍効果をもたらすことを見出したが、LPSは毒性が高く臨床応用は難しい。そこで本研究では、より毒性が低い新規TLR4アゴニストに注目し、骨肉腫に対する有効性の検討を行った。

【方法】TLR4野生型のC3H/HeNマウスとTLR4変異型のC3H/HeJマウスに対し、高い肺転移能を持つマウス骨肉腫細胞株であるLM8を用いて同種腫瘍移植モデルを作成し、抗腫瘍効果（腫瘍体積、全生存期間、肺転移巣の割合）を評価した。次に免疫組織化学染色を用いて腫瘍内に浸潤した免疫細胞数を評価し、免疫細胞の選択的除去による抗腫瘍効果を検討した。最後に骨肉腫患者の公共データを用いて免疫細胞の浸潤と骨肉腫の予後との相関を解析した。

【結果】新規TLR4アゴニストは、LPSと同程度の抗腫瘍効果を示した。免疫組織化学染色の結果、原発巣ではCD8陽性T細胞とマクロファージが、肺転移巣ではCD8陽性T細胞の浸潤が有意に増加していた。抗腫瘍効果はCD8陽性T細胞に依存していたが、マクロファージには依存していなかった。骨肉腫患者においてCD8陽性T細胞の浸潤が多いほど、全生存期間と無増悪生存期間が良好であった。

【結論】新規TLR4アゴニストはCD8陽性T細胞の浸潤を促進することにより骨肉腫の腫瘍増殖を抑制した。新規TLR4アゴニストが進行骨肉腫に対する新規治療法となる可能性が示唆された。

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。