

Myeloid Cells Induce Infiltration and Activation of B Cells and CD4⁺ T Follicular Helper Cells to Sensitize Brain Metastases to Combination Immunotherapy

二宮, 利文

<https://hdl.handle.net/2324/7396186>

出版情報 : Kyushu University, 2025, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :



(別紙様式 2)

氏 名	二宮 利文			
論 文 名	Myeloid Cells Induce Infiltration and Activation of B Cells and CD4+ T Follicular Helper Cells to Sensitize Brain Metastases to Combination Immunotherapy (骨髄球系細胞が誘導するB細胞と濾胞性ヘルパーT細胞の活性は転移性脳腫瘍に対する複合免疫療法の効果を高める)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	吉本 幸司
	副 査	九州大学生体防御医学研究所	教授	馬場 義裕
	副 査	九州大学	教授	小田 義直

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

転移性脳腫瘍は、血液脳関門の存在により治療抵抗性を示し、予後不良因子である。免疫チェックポイント阻害薬も例外ではなく、抗PD-1抗体または抗CTLA-4抗体の単剤療法では、頭蓋外腫瘍と比較して頭蓋内腫瘍に対する十分な治療効果が認められていない。近年、抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体の併用療法が転移性脳腫瘍に対して強力な抗腫瘍効果を示すことが報告されているが、頭蓋内の腫瘍微小環境の特徴やその奏効機序については、依然として十分に解明されていない。申請者らは、頭蓋内および頭蓋外（皮下）に腫瘍を接種したマウスモデルや、転移性脳腫瘍の手術検体を用いて腫瘍微小環境の解析を行った。

本研究のマウスモデルにおいて抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体の併用により、頭蓋内腫瘍に対して高い治療効果が得られることを示した。頭蓋内の腫瘍微小環境では、抗CTLA-4抗体の代表的な標的である制御性T細胞の活性が、頭蓋外腫瘍と比較して低いことが明らかとなった。一方で、CTLA-4を高発現する濾胞性ヘルパーT細胞（TFH細胞）の浸潤がより多く認められ、併用療法によりその活性が上昇した。さらに、TFH細胞をノックアウトしたマウスモデルでは、CD8+ T細胞の活性が誘導されず、併用療法の治療効果が減弱することが確認された。またTFH細胞と相互作用するB細胞も、頭蓋内腫瘍微小環境で有意に活性化されていた。

この背景として、頭蓋内腫瘍微小環境に豊富に存在する骨髄球系細胞、特に炎症性マクロファージが産生するB細胞活性化因子（BAFF）および増殖誘導リガンド（APRIL）が、B細胞およびTFH細胞の浸潤と活性化を促進し、併用療法の奏効に大きく寄与していた。さらに、非小細胞肺癌の脳転移において、TFH細胞およびB細胞を中心に構成される三次リンパ節様構造が約4割の症例で確認され、併用療法によるその誘導が示唆された。

以上の結果から、頭蓋内腫瘍微小環境は、BAFF/APRILを産生する骨髄球系細胞とTFH細胞・B細胞の軸で特徴付けられることが明らかとなった。また、併用療法はCTLA-4を高発現したTFH細胞の活性化を介して、強力な抗腫瘍効果を発揮することが示された。本研究は、抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体の併用療法が転移性脳腫瘍に対する有望な治療戦略であることを支持するものである。

以上の結果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。