

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 伊藤 雅晃

論 文 題 目

Anti-tumor effects of anti-programmed cell death-1

antibody treatment are attenuated in streptozotocin-induced  
diabetic mice

(抗プログラム細胞死 1 抗体投与による抗腫瘍効果は

ストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスにおいて減弱する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 小池 晃彦  
名古屋大学教授

委員 小寺 泰弘  
名古屋大学教授

委員 丸山 彰一  
名古屋大学教授

指導教授 有馬 寛

## 論文審査の結果の要旨

別紙1-1

今回、ストレプトゾトシン（STZ）誘発糖尿病マウスに大腸癌細胞株（MC38）を皮下投与し、抗 PD-1 抗体の腹腔内投与を行う、担癌糖尿病マウスの抗 PD-1 抗体治療モデルを作成した。STZ と抗 PD-1 抗体投与の有無により 4 群に分け、腫瘍体積の評価と、腫瘍組織と所属リンパ節における免疫細胞浸潤とケモカイン関連遺伝子発現の解析を行った。検討の結果、正常血糖マウスに比して糖尿病マウスでは抗 PD-1 抗体投与後の腫瘍縮小効果が減弱し、所属リンパ節において活性化 T 細胞遊走に重要な CXCL9 遺伝子発現の低下と、腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞数の低下が認められた。また、高グルコース培養の MC38 細胞において樹状細胞遊走にも関与する CCL7 遺伝子発現の低下を認め、糖尿病マウスにおいて腫瘍浸潤 CD11c 陽性樹状細胞数の低下を認めた。この結果、糖尿病マウスでは、腫瘍細胞における CCL7 発現低下による腫瘍浸潤樹状細胞数の減少と、所属リンパ節における CXCL9 発現低下を介した CD8 陽性 T 細胞数の減少により、抗 PD-1 抗体による抗腫瘍作用が低下する可能性が示唆された。本研究に対し、以下の点を議論した。

- 1, 2. 高血糖とケモカインの関連を示した報告は少なく、今回のケモカイン変化に対する高血糖の影響の詳細は不明であるが、本マウスモデルでは腫瘍組織および所属リンパ節でのフローサイトメトリー解析における活性化メモリーT 細胞分画と、RT-PCR における PD-1、PD-L1 遺伝子発現については各群に有意差を認めず、メモリーT 細胞分画や PD-1、PD-L1 の変化に依存しない機序であることが示唆される。
3. 既報より、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）で治療された非小細胞肺癌患者において、糖尿病合併で有意に全生存期間が短縮したことが報告されている。本マウスモデルと同様のケモカインを介した機序が担癌糖尿病患者に対する ICI 治療においても関与しているかどうか、また高血糖に対する治療によって ICI の治療効果が改善するかどうかは依然不明であるが、本研究の結果は血糖コントロール不良が ICI の治療効果に影響を与えうることを示したものであり、今後 ICI 治療において血糖コントロールが重要となる可能性も考えられる。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	伊藤 雅晃
試験担当者	主査	小池 晃彦	副査 <sub>1</sub>	小寺 泰弘
	副査 <sub>2</sub>	丸山 彰一	指導教授	有馬 寛
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 高血糖におけるケモカイン変化の機序について</li><li>2. 本モデルにおけるPD-1、PD-L1発現の変化について</li><li>3. 担癌糖尿病患者における抗PD-1抗体治療について</li></ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、糖尿病・内分泌内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				