



Title	Therapeutic potential of anti-VEGF receptor 2 therapy targeting for M2-tumor-associated macrophages in colorectal cancer( 内容・審査結果要旨 )
Author(s)	AUNG KYI THAR MIN
Citation	
Issue Date	2020-09-30
URL	<a href="http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1341">http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1341</a>
Rights	
DOI	
Text Version	none

This document is downloaded at: 2021-11-05T05:17:45Z

## 論文内容要旨

しめい 氏名	あうん ちー たー みる AUNG KYI THAR MIN
学位論文題名	Therapeutic potential of anti-VEGF receptor 2 therapy targeting for M2-tumor-associated macrophages in colorectal cancer (大腸癌における M2 腫瘍関連マクロファージを標的とした抗 VEGF レセプター2 療法の可能性について)
<b>【背景と目的】</b> <p>近年、免疫チェックポイント阻害剤を用いた免疫療法が、高頻度マイクロサテライト不安定性の大腸癌における標準治療の1つとなった。しかし、その奏効率は 30-55%と限られている。大腸癌症例における免疫チェックポイント阻害剤の効果を増強させるためには、腫瘍微小環境で腫瘍免疫応答を抑制している細胞を制御することが肝要である。M2 腫瘍関連マクロファージは、主な抑制性免疫担当細胞の1つであり、腫瘍微小環境において腫瘍の増殖、血管新生、epithelial-mesenchymal transition を促進する。また近年、抗 VEGF レセプター2 (VEGFR2) 抗体が、治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌の実臨床で使用されている。そして、近年、抗 VEGFR2 抗体の作用機序として、腫瘍に伴う新生血管の阻害作用以外に腫瘍免疫応答への影響も報告されている。本研究では、大腸癌腫瘍微小環境における M2 腫瘍関連マクロファージの制御方法について、VEGF/VEGFR2 経路に焦点をおいて検討した。</p> <b>【方法】</b> <p>福島県立医科大学消化管外科で手術を施行した大腸癌 20 例を対象とし、flow cytometry と immunofluorescence staining を用いて、大腸癌腫瘍微小環境における M2 腫瘍関連マクロファージの浸潤頻度を評価した。続いて、同検体による flow cytometry と The Cancer Genome Atlas (TCGA) colorectal adenocarcinoma (PanCancer Atlas) dataset (n=592)を用いて M2 腫瘍関連マクロファージにおける VEGFR2 の発現を検討し、flow cytometry と immunofluorescence staining の解析結果を用いて M2 腫瘍関連マクロファージにおける HIF-1<math>\alpha</math> と VEGFR2 発現の関係について検討した。また、<i>in vitro</i> assay system で M2 マクロファージを誘導し、M2 マクロファージの VEGFR/VEGFR2 経路を介した免疫抑制性サイトカイン (TGF-<math>\beta</math>1) の産生について検討した。</p> <b>【結果】</b>	

M2 腫瘍関連マクロファージの浸潤頻度は、大腸正常粘膜内と比較し癌周囲において有意に増加していた。M2 腫瘍関連マクロファージにおける VEGFR2 発現が確認され、その発現強度は癌周囲に存在する M2 腫瘍関連マクロファージで有意に高かった。HIF-1 $\alpha$  陽性 M2 腫瘍関連マクロファージの浸潤頻度は癌周囲において有意に高く、HIF-1 $\alpha$  陽性細胞数は M2 腫瘍関連マクロファージの VEGFR2 発現強度と有意な正の相関関係を示した。また、誘導した M2 マクロファージは、VEGFR2 を発現しており、VEGF/VEGFR2 signaling pathway を介して TGF- $\beta$ 1 を産生した。

#### 【考察】

これらの結果より、抗 VEGFR2 療法によって、大腸癌における M2 腫瘍関連マクロファージの免疫抑制機構を制御できる可能性が示唆された。免疫チェックポイント阻害剤と抗 VEGFR2 抗体を用いた複合免疫療法は、大腸癌の新たな治療法として期待される。

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

# 学位論文審査結果報告書

令和 2 年 7 月 3 日

大学院医学研究科長 様

下記の通り学位論文の審査を終了しましたので報告いたします。

## 【論文審査要旨】

氏 名:AUNG KYI THAR MIN

学位論文題名:Therapeutic potential of anti-VEGF receptor 2 therapy targeting for M2-tumor-associated macrophages in colorectal cancer

本論文は大腸癌の微小環境で腫瘍免疫応答抑制に関与する M2 腫瘍関連マクロファージ(M2-TAMs)の VEGF/VEGF レセプター2(VEGFR2)シグナル経路に着目し、M2-TAMs における VEGFR2 の多寡とその制御機序を検討した研究報告である。癌細胞周辺に多い HIF-1  $\alpha$  陽性 M2-TAMs 数は VEGFR2 発現と正の相関関係にあることや、VEGF 刺激による TGF- $\beta$  1 産生能は抗 VEGFR2 抗体により完全制御されること示すなど十分な新規性を有している。

学位論文審査会では、M2-TAMs内の TGF- $\beta$  遺伝子発現について大腸癌 in vivo 検体における状況を示すこと、抗 VEGFR2 抗体の免疫応答作用による抗腫瘍活性に着目した背景を説明すること、TCGA public database を研究に用いた理由やその臨床背景について説明すること、図表や本文に関する細かい修正など、いくつかの問題点が指摘された。

各指摘に対し本論文が適正に修正されたことを、全審査委員で確認した。今後、本研究が発展すれば、免疫チェックポイント阻害剤と抗 VEGFR2 抗体を組み合わせた複合免疫療法の新しい展開も期待される。以上より、申請者は本学学位授与に価することを認めるものである。

論文審査委員	主査	乳腺外科学講座	大竹 徹
	副査	産科婦人科学講座	添田 周
	副査	放射線腫瘍学講座	吉本由哉