

氏名	徐 乃進
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第6039号
学位授与の日付	令和元年9月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	The Novel Combination of Nitroxoline and PD-1 Blockade, Exerts a Potent Antitumor Effect in a Mouse Model of Prostate Cancer (NitroxolineとPD-1免疫チェックポイント阻害薬の新規併用は前立腺癌のマウスモデルにおいて強力な抗腫瘍効果を発揮する)
--------	---

論文審査委員	教授 鶴殿平一郎 教授 前田嘉信 准教授 田端雅弘
--------	---------------------------

### 学位論文内容の要旨

The present study aimed to investigate the efficacy of a combination therapy involving nitroxoline and PD-1 blockade in a prostate cancer mouse model. The findings of this study might help in the development of more effective treatments for prostate cancer.

In our *in vitro* analysis, we found that nitroxoline inhibited the viability and proliferation of the mouse prostate cancer cell line RM9-Luc-PSA. Additionally, nitroxoline downregulated the expressions of PI3K/AKT pathway proteins. Nitroxoline also downregulated programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression levels in prostate cancer cell line and tumor tissue.

In our murine prostate cancer orthotopic model, nitroxoline plus PD-1 blockade synergistically suppressed tumor growth when compared with nitroxoline or PD-1 blockade alone, leading to reductions in tumor weight, bioluminescence tumor signals, and serum prostate-specific antigen levels. Furthermore, FACS analysis showed that the combination strategy significantly enhanced antitumor immunity by increasing CD44+CD62L+CD8+ memory T cell numbers and reducing myeloid-derived suppressor cell numbers in peripheral blood.

In conclusion, nitroxoline plus PD-1 blockade is effective for prostate cancer and may serve as an alternative approach for treating prostate cancer. Considering that nitroxoline therapy and PD-1 blockade are approved by the FDA, our findings act as a basis for future studies on the use of these two approaches in combination for the treatment of patients with prostate cancer.

### 論文審査結果の要旨

Nitroxolineは古くより尿路感染症の治療薬として用いられてきたが、昨今の報告によればヒト前立腺癌に対する有効性が観察されている。その機構は癌細胞の生存に対する様々な抑制効果によるとされるが、免疫学的機構の関与および免疫チェックポイント阻害薬との併用効果についてはこれまでに言及がない。

本研究では、マウス前立腺癌細胞株 RM9-Luc-PSA を用いて解析を行った。In vitro の解析において、Nitroxoline は同細胞株に対し細胞死、増殖抑制をもたらし、PI3K/AKT および GSK-3 $\beta$  の活性阻害と活性化カスパー 3 の増加を誘導した。In vivo においては抗 PD-1 抗体との併用により顕著な腫瘍増大抑制効果を示した。また、がん細胞の PD-L1 および Ki67 の発現低下、腫瘍血管の減少を認めた。末梢血を用いたフローサイトメトリー解析にて、記憶 CD8T 細胞の増加と骨髄由来抑制細胞 (MDSCs) の減少を見出した。

委員からは、CD8T 細胞のサイトカイン産生能および腫瘍微小環境における CD8T 細胞の浸潤具合に関する質問がなされたが、今後の課題であるとし適切な質疑応答がなされた。

本研究は、尿路感染症の治療薬 Nitroxoline が抗 PD-1 抗体と相乗効果を示すことを見出し、そこに免疫 T 細胞の関与がある可能性についての初めての報告であり、価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。