



Title	Roles of C-reactive protein and LOX-1 on cancer and myeloid-derived suppressor cells in the progression of uterine cervical cancer
Author(s)	前田, 通秀
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/103186
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	前田 通秀
論文題名 Title	Roles of C-reactive protein and LOX-1 on cancer and myeloid-derived suppressor cells in the progression of uterine cervical cancer（子宮頸癌の進展における腫瘍およびMDSC(myeloid-derived suppressor cells)に発現するLOX-1 (Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1) とCRP(C-reactive protein)の役割)
論文内容の要旨 〔目的(Objective)〕 CRP(C-reactive protein)は感染症の病勢を反映するマーカーとして使用されてきたが、近年、循環器疾患や自己免疫疾患、がんとの関連が報告されている。CRPが上昇したがん患者は予後不良であるがそのメカニズムに関しては完全には解明されていない。CRPの受容体であるLOX-1(Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1)とがん細胞、MDSC(myeloid-derived suppressor cells)に着目してそのメカニズムの解明を行った。 〔方法(Methods)〕 臨床研究と基礎研究からなる研究を行った。臨床研究として、大阪国際がんセンターで2014年1月から2020年3月までに子宮頸癌に対して根治放射線治療を行った患者 121 例の血液検査結果とLOX-1の免疫組織染色を後方視的に検討した。次にその中で腫瘍間質のLOX-1発現細胞が多い患者で多重蛍光免疫染色を行い、LOX-1発現細胞とMDSCの相同性を検討した。 基礎研究として、LOX-1発現子宮頸癌細胞株を樹立し、In vitroでのCRPによる腫瘍増殖効果を評価した。同細胞株をヌードマウスに移植し、In vivoでのCRPの腫瘍増殖効果を評価した。次に、G-CSFを遺伝子導入したID8細胞を移植したマウスからマウスMDSCを採取し、CRPによるLOX-1発現、PD-L1発現を検討した。その後、マウスMDSCのCRPによるT細胞抑制能増強を評価した。 〔成績(Results)〕 治療前CRP値上昇、腫瘍のLOX-1高発現は独立した予後予測因子であった。また、LOX-1を発現している患者においてのみ、CRP上昇は有意に生存率を低下させた。また、腫瘍間質のLOX-1発現細胞の個数は予後予測因子であり、MDSCの特性を有していた。 次に、In vitroにおいて、CRPは子宮頸癌細胞のLOX-1を介して下流のErkを活性化させ、腫瘍増殖を促進した。また、これらの効果はLOX-1阻害剤であるBI-0115の投与で打ち消された。In vivoにおいて、CRPの皮下投与はLOX-1発現子宮頸癌細胞移植マウスでのみ腫瘍径の有意な増加を認めた。 また、CRPは、マウスMDSCの生存率を有意に増加させた。またマウスMDSCにCRPを添加することでマウスMDSCのLOX-1発現、PD-L1発現は上昇した。CRPを添加したマウスMDSCは、T細胞抑制能が増強した。 〔総括(Conclusion)〕 CRPは子宮頸癌において、がん細胞とMDSCのLOX-1を刺激し、腫瘍の進展を促進することが考えられた。LOX-1発現腫瘍において、CRP/LOX-1を標的とした新たな治療が考えられる。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 前田 通秀			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	小玉 美智子 等 名
	副 査	大阪大学教授	森井 英一 等 名
	副 査	大阪大学教授	坂田 泰史 等 名

論文審査の結果の要旨

本研究では、CRP(C-reactive protein)上昇による予後不良のメカニズムを解明するためにCRPの受容体の一つであるLOX-1(Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1)に着目し、検討を行っている。子宮頸癌の臨床検体を用いた検討により、治療前CRP値の上昇、免疫染色での腫瘍のLOX-1高発現の患者が予後不良であることが示された。また、腫瘍間質のLOX-1発現細胞の個数は予後予測因子であり、多重蛍光免疫染色において、LOX-1発現細胞はmyeloid-derived suppressor cell(MDSC)の特性を有することが示された。

子宮頸癌細胞株を用いた検討では、CRPが子宮頸癌細胞のLOX-1を介して下流のErkを活性化させ、腫瘍増殖を促進することが示された。また、子宮頸癌細胞株移植マウスモデルを用いた検討では、CRPが、LOX-1発現子宮頸癌の腫瘍増殖を促進した。

マウスMDSCを用いた検討では、CRPがマウスMDSCの生存率を有意に増加させ、LOX-1発現、PD-L1発現を上昇させることが示された。また、CRPがマウスMDSCのT細胞抑制能を増強させることが示された。

CRPは子宮頸癌において、がん細胞とMDSCのLOX-1を刺激し、腫瘍の進展を促進することが示された。

上記の論文は博士(医学)の学位授与に値する。