



Title	Uterine Cervical Cancer Displaying Tumor-Related Leukocytosis : A Distinct Clinical Entity With Radioresistant Feature
Author(s)	松本, 有里
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/52006
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	松本 有里
論文題名 Title	Uterine Cervical Cancer Displaying Tumor-Related Leukocytosis: A Distinct Clinical Entity With Radioresistant Feature (腫瘍随伴白血球増多を伴う子宮頸癌は、放射線治療に抵抗性を示す特殊な病態である)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 腫瘍随伴白血球増多 (tumor-related leukocytosis; TRL) は悪性腫瘍の約10%に観察され、予後不良因子であることが示唆されているが、予後不良の分子メカニズムの検討や新規治療の提案はなされていない。我々は放射線感受性に焦点を当て、子宮頸癌における TRL の持つ臨床的意義を明らかにし、予後不良のメカニズムの解明と新たな治療法の開発を目指し、臨床研究、基礎研究を行った。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 まず臨床研究として、放射線治療を受けた子宮頸癌258症例を対象とし、後方視的、前方視的に TRL (WBC$\geq$10,000) と予後の関係を多変量解析にて検討したところ、TRL は強い独立予後規定因子であり、TRL を伴う子宮頸癌が放射線治療に抵抗性であることが示された。 そこで、TRL を伴う子宮頸癌の臨床的・病理学的特徴を検討したところ、TRL の本態は好中球増多であり、TRL を伴う子宮頸癌は、Granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) を強発現していることが明らかになった。また、TRL を伴う子宮頸癌組織には、好中球様の細胞の浸潤が多く認められた。そこで、「浸潤した好中球様の細胞の正体は Myeloid-derived suppressor cells (MDSC) である」との仮説を立てた。Flow cytometry 法にて検討したところ、TRL を伴う子宮頸癌患者の末梢血中では、non-TRL 子宮頸癌患者と比較し、MDSC (ヒト MDSC は CD11b⁺CD33⁺HLA-DR⁺ と定義) が有意に増加していることが示された。そこで、TRL を伴う子宮頸癌のマウス実験モデルを作成し、予後不良のメカニズムの検討を行った。TRL を伴う子宮頸癌のモデルマウスでは、腫瘍の成長速度が速く、また腫瘍は放射線治療に抵抗性であり、さらに骨髓、血液、脾臓、腫瘍内に MDSC (マウス MDSC は CD11b⁺Gr-1⁺ と定義) の有意な増加が認められた。また、TRL を伴う子宮頸癌患者とモデルマウスに脾臓の腫大を認め、脾臓が MDSC の誘導に関わっている可能性が示唆された。そこで、抗 Gr-1 中和抗体、または、脾臓摘出により MDSC の抑制を行うと、腫瘍内の MDSC の数が減少し、腫瘍発育が抑えられ、放射線抵抗性が解除された。これらの結果より、「腫瘍が産生する G-CSF が骨髓、脾臓において、MDSC の分化を促し、産生された MDSC が癌組織へと誘導され、放射線抵抗性に関与する」ことが示された。最後に、MDSC が放射線感受性を低下させるメカニズムとして、MDSC の血管新生能についての検討を行った (real-time PCR 法、tube formation assay、抗 CD31 抗体による免疫染色法)。その結果、MDSC は血管新生因子である Bv8 の産生を介して血管新生を引き起こし、TRL を伴う子宮頸癌の放射線感受性を低下させている可能性が示された。 〔総括(Conclusion)〕 TRL を伴う子宮頸癌は放射線抵抗性を示し、極めて予後不良である。癌細胞自身が産生する G-CSF によって骨髓や脾臓から誘導された MDSC が腫瘍内に侵入し、血管新生を介して腫瘍の急速増大や放射線抵抗性に関与するメカニズムの存在が証明された。また、抗 Gr-1 抗体や脾臓摘出により MDSC を抑制すると、腫瘍の放射線抵抗性が解除され、腫瘍発育が有意に抑制された。MDSC を標的とし、これを阻害する治療と従来の放射線治療を併用する新規治療が、本病態に有効である可能性が示された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 松本 有里		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	木 村 正
	副 査 大阪大学教授	高 倉 伸 幸
	副 査 大阪大学教授	森 正 樹

論文審査の結果の要旨

腫瘍随伴白血球増多 (tumor-related leukocytosis; TRL) は非血液悪性腫瘍において10%程度存在し、TRLを伴う症例は予後不良であることがこれまで様々な癌腫において報告されてきた。我々は、子宮頸癌におけるTRLの持つ臨床的な意義と予後不良の原因を、臨床的、基礎的に検討した。臨床的検討として、258例の放射線治療を受けた子宮頸癌症例を対象に、TRLと予後との関係の検討を行い、基礎的検討として、子宮頸癌細胞株、マウスモデルを用い、Granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF)、myeloid-derived suppressor cells (MDSC) に焦点を当てた、放射線抵抗性、予後不良のメカニズムの検討を行った。その結果、TRLは独立予後規定因子であり、TRLを伴う子宮頸癌患者において、腫瘍のG-CSF発現、血清G-CSF、脾臓体積、末梢血中MDSCの割合が有意に高値を示した。TRLを伴う子宮頸癌において、腫瘍の産生するG-CSFがMDSCを誘導し、そのMDSCが腫瘍の急速増大や放射線抵抗性に関与している可能性が示された。MDSCの表面抗原に対する抗体である抗Gr-1抗体や脾臓摘出によりMDSCを抑制すると腫瘍の放射線抵抗性が解除され、腫瘍発育が抑えられた。以上の結果より、TRLを伴う子宮頸癌は放射線抵抗性を示し、MDSCを標的とした治療が有用となる可能性が示された。

以上より、本論文は学位論文に値すると考える。