



Title	Estrogen stimulates female cancer progression by inducing myeloid-derived suppressive cells: investigations on pregnant and non-pregnant experimental models
Author(s)	小笹, 勝巳
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/73494
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、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >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

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 小笹 勝巳	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 木下 正
	副 査 大阪大学教授 古井 真一
	副 査 大阪大学教授 野々村 祝夫
論文内容の要旨	
骨髄由来制御細胞(MDSC)は免疫抑制作用により、腫瘍の発育を促進することが知られている。このMDSCは子宮頸癌や乳癌などの担癌患者で増加していることが知られている。エストロゲンによりMDSCが増加するとの報告もある。これらのことから、エストロゲンによってMDSCが増加し、その結果、腫瘍の発育が促進される機序があるのではないかと仮説を立て、検討を行った。 検討内容として、① 子宮頸癌の発育に対するエストロゲン(E2)の影響の検討、② 子宮頸癌の発育に対する妊娠の影響の検討、③ E2 が MDSC に及ぼす影響の検討：1) E2 が骨髄細胞から MDSC への分化に及ぼす影響、2) E2 が MDSC の STAT3 経路に及ぼす影響、3) E2 が MDSC の Arginase I 産生能に及ぼす影響、④ 乳癌の発育に対する E2, 妊娠の影響の検討を行った。 これらの検討の結果、エストロゲンは MDSCの産生・活性化を介して、子宮頸癌、乳癌の発育を促進していることが示唆された。妊娠もMDSCを増加させ、子宮頸癌、乳癌の発育を促進することが確認された。これらの機序は子宮頸癌に限らず、女性の癌で同様に作用している可能性がある。 本研究は、学位に値するものと認める。	

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	小笹 勝巳
論文題名 Title	Estrogen stimulates female cancer progression by inducing myeloid-derived suppressive cells: investigations on pregnant and non-pregnant experimental models (エストロゲンは MDSC を増加させることにより女性の癌の進展を促進する)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 エストロゲンは、乳癌や子宮体癌などのいくつかの癌において、増悪因子であることが知られている。エストロゲンが子宮頸癌を増悪させるのか、定まった見解はないが、エストロゲンが子宮頸癌の発育を促進する可能性を示唆する報告はある。エストロゲン過剰状態である妊娠中に子宮頸癌と診断された患者は予後不良であるとの報告や、マウスモデルにおいて、エストロゲンが子宮頸癌の発癌や発育を促進するとの報告である。 骨髄由来制御細胞 (Myeloid-derived suppressor cells:MDSC) はT細胞の機能抑制などの免疫抑制作用により、腫瘍の発育を促進することが知られている。また、MDSCは子宮頸癌や乳癌などの担癌患者で増加していることも知られている。妊娠中、MDSCが増加しており、胎児に対する免疫寛容に関係していることも報告されるようになってきた。エストロゲンによりMDSCが増加するとの報告もある。これらのことから、エストロゲンによってMDSCが増加し、その結果、腫瘍の発育が促進される機序があるのではないかと仮説を立て、検討を行った。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 ① 子宮頸癌の発育に対するエストロゲン (E2) の影響の検討：内因性の E2 を除くために、両側卵巣切除をした Balb/c ノードマウスにエストロゲンレセプター (ER) α 陰性の子宮頸癌細胞株 (HeLa) を皮下移植し、control 群、E2 投与群、E2+抗 Gr-1 抗体投与群の 3 群にわけ、骨髄/腫瘍中の MDSC の割合を Flow Cytometry 法で測定した。また、腫瘍の発育を観察した。抗 Gr-1 抗体は MDSC の働きを抑制することが知られている。結果、骨髄/腫瘍中の MDSC の割合は、E2 投与群で増加していた。また、E2+抗 Gr-1 抗体投与群では、E2 による MDSC の増加作用は抑制されていた。また、E2 投与群で腫瘍発育の促進を認めたが、E2+抗 Gr-1 抗体投与群では E2 による腫瘍発育効果は抑制されていた。抗 Gr-1 抗体で抑制されることから、これらの E2 の作用は MDSC を介している可能性が示唆された。 ② 子宮頸癌の発育に対する妊娠の影響の検討：SCID マウスに HeLa 細胞を皮下移植し、腫瘍が発育した段階でマウスを 2 群に分け、1 群のみを妊娠させ、同様に MDSC の割合および腫瘍発育を観察した。結果、妊娠担癌マウスにおいて、骨髄/腫瘍中の MDSC は増加しており、また腫瘍発育の促進も観察された。 ③ E2 が MDSC に及ぼす影響の検討：1) E2 が骨髄細胞から MDSC への分化に及ぼす影響、2) E2 が MDSC の STAT3 経路に及ぼす影響、3) E2 が MDSC の Arginase I 産生能に及ぼす影響、を検討した。1) マウスの大腿骨から採取した骨髄細胞に E2 を加えて培養し、MDSC の割合を Flow Cytometry 法で評価した。その結果、E2 は骨髄細胞から MDSC への分化を促進することが確認された。2) MDSC の活性は JAK/STAT 経路を介して行われることが知られている。E2 が MDSC の JAK/STAT 経路を活性化するか検討した。担癌マウスの脾臓から MDSC を採取し、E2 を加えて培養し、JAK/STAT 経路が E2 で活性化されるかを Western blotting 法で評価した。結果、リン酸化 STAT3 の蛋白が増加しており、E2 は STAT3 経路の活性化を介して MDSC の活性化を引き起こすことが確認された。3) 同様に MDSC を培養し、Real-time PCR で Arginase I の RNA の発現を観察した。結果、E2 は MDSC の Arginase I 発現を促進しており、MDSC の免疫抑制能を増強する可能性が示唆された。 ④ 乳癌の発育に対する E2、妊娠の影響の検討：子宮頸癌細胞株の代わりに ER α 陰性の乳癌細胞株 (MDA-MB231) を用いて、①②の検討を行った。結果、E2 投与、および妊娠によって、ER α 陰性の乳癌の発育も促進され、この機序は子宮頸癌のみならず、その他の女性癌にも当てはまる可能性が示唆された。 〔総括(Conclusion)〕 エストロゲンは MDSC の産生・活性化を介して、子宮頸癌、乳癌の発育を促進した。妊娠も MDSC を増加させ、子宮頸癌、乳癌の発育を促進した。これらの機序は子宮頸癌に限らず、女性の癌と同様に作用している可能性がある。MDSC の抑制/阻害が、女性癌の治療として有効か、更なる検討が必要である。	