OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Prognostic significance of bone marrow FDG uptake in patients with gynecological cancer
Author(s)	志村, 宏太郎
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/85238
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	志村　宏太郎
論文題名 Title	Prognostic significance of bone marrow FDG uptake in patients with gynecological cancer （婦人科悪性腫瘍患者の骨髄 ^{18}F-FDG 集積は予後因子となりうるか）

論文内容の要旨

【目　的(Purpose)】

臨床上、頻用されるPET-CTで認められる骨髄の ^{18}F-FDG 集積と婦人科悪性腫瘍患者の予後の関係を検討すること。 また、骨髄の ^{18}F-FDG 集積と予後不良のメカニズムを解明することの2点を本研究の目的とした。

【方法ならびに成績(Methods/Results)】

当施設での電子診療録を後方視的に検討し、2008年1月から2014年12月までの間に、初回治療前に PET/CTを撮像した婦人科悪性腫瘍症例（子宮頸癌患者231例、卵巣癌患者167例および子宮内膜癌患者161例）を対象とした。骨髄におけるFDG集積および骨髄/大動脈の FDG集積比率（BAR）を測定し、無増悪生存期間（PFS）との関連を検討した。子宮頸癌患者の解析では、BARはPFSと相関していた（$p < 0.0001$）。また、III-IV期の卵巣癌患者およびIII-IV期の子宮内膜癌患者の解析でも、BARはPFSと有意に相関していた。［卵巣癌（$p = 0.0417$）：子宮内膜癌（$p = 0.0395$）］さらに、患者検体を用いた骨髄FDG集積症例の検討では血中G-CSFと有意な相関関係を認め、血球分画についての検討では血球白血球数（相関係数0.66）、特に好中球数(相関係数0.71)と強い相関を示した。

次に、骨髄 FDG 集積患者の予後不良のメカニズムをラット、およびマウスを用いて検討した。ラットを用いて腫瘍によるG-CSFの産生と骨髄でのFDGの集積を検討したところ、G-CSF産生腫瘍を移植した個体でFDGの集積は有意に高く認めた。また、マウスを用いて腫瘍のG-CSF産生と生存期間の関係を検討したところ、全生存期間の短縮と関連しており、G-CSF産生腫瘍移植群において有意にCD11b+ Gr-1+ 細胞 (Myeloid-derived suppressor cells : MDSC)の増加を認めた。MMDSCがT細胞の増殖を濃度依存的に抑制することを共培養実験で確認され、G-CSF によって誘導された MDSC による免疫抑制が、患者の予後不良の原因となっている可能性が考えられた。さらに、中和抗体による治療実験を行ったところ、G-CSF 産生腫瘍移植マウスの生存期間を延長する効果が認められた。患者検体にて同様の機序が認められるかを検討したところ、骨髄のFDG集積症例においてMDSCの増加とT細胞の抑制が認められた。

【結論】

子宮頚癌および進行期の卵巣癌・子宮体癌に　おいて、骨髄 FDG 集積　(BAR)　は有意な予後不良因子であった。骨髄における FDG 集積亢進は、腫瘍由来の G-CSF で説明できると考えられた。骨髄の FDG 集積が亢進した症例では、腫瘍由来の G-CSF によって誘導された MDSC による免疫抑制が、患者の予後不良の原因となっている可能性がある。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　志村　宏太郎

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	新谷　康
副　査	大阪大学教授	吉井　章一

論文審査の結果の要旨

婦人科悪性腫瘍患者での骨髄における^{18}F-FDG取り込み増加の疾患予後的意義と根本的なメカニズムを検討した。 2008年1月から2014年12月に治療前のPET-CTおよびその後の外科的切除による病期分類を受けた559人の患者を対象として、骨髄の^{18}F-FDG取り込みを骨髄/大動脈取り込み比（BAR）を使用して評価した。その結果、BARの増加が子宮頸癌および進行期の子宮内膜癌、卵巣癌の生存期間の短縮に関連していることがわかった。 BARの増加は、腫瘍由来の顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）およびMDSCの増加とも密接に関連しており、 in vitroおよびin vivoの実験により、MDSCによる免疫抑制が婦人科癌の予後不良の一因であることを示した。

上記の論文は博士（医学）の学位授与に値する。