

京都大学	博士 (医学)	氏 名	三瀬 有香
論文題目	Immunosuppressive tumor microenvironment in Uterine Serous Carcinoma via CCL7 signal with myeloid-derived suppressor cells (子宮体部漿液性癌における骨髄由来抑制細胞と CCL7 シグナルを介した免疫抑制性腫瘍微小環境の解明)		
(論文内容の要旨) 近年の罹患者数増加により子宮体癌は最多の婦人科悪性腫瘍となった。主要組織型である類内膜癌の予後は比較的良好な一方、1割にも満たない子宮体部漿液性癌 (USC) は進展が早く現行化学療法に抵抗性を示すため、その死亡数は全子宮体癌死亡数の約半数を占める。すなわち、USC に有効な新規治療法の開発が婦人科喫緊の課題である。 難治性腫瘍はしばしば抗腫瘍免疫寛容を示すため、他癌腫では盛んに抗腫瘍免疫療法開発が行われている。しかし、USC の局所免疫プロファイルはほとんど未解明であり、抗腫瘍免疫治療の開発も進んでいない。その理由として、USC の病態を模倣し、腫瘍微小環境における抗腫瘍免疫を評価できる免疫正常マウスモデルが存在しないことがある。本研究では USC の予後改善を目的として、高悪性度子宮体癌同所性マウスモデルを確立し、腫瘍局所の抗腫瘍免疫寛容を解除する治療法について探索研究を行った。最初に京都大学医学部附属病院と岩手医科大学附属病院で治療を受けた USC 患者 62 名の全生存期間に関する臨床病理学的分析を行った。62 例中、65 歳以上が 34 例、III/IV 期が 33 例、再発が 27 例であり、多変量解析にて、腫瘍浸潤 CD8 陽性細胞数が少なく、骨髄由来抑制細胞 (MDSC) が豊富であるという細胞環境が子宮体部漿液性癌の独立した予後因子であることが分かった ($p < 0.005$)。また、USC では類内膜癌よりも <i>Mye</i> 活性が高いことが示された ($p < 0.0001$)。 これまでマウス子宮内膜癌の自然発癌モデルとして、プロゲステロン受容体プロモーターの制御を介して <i>Pten</i> と <i>Tp53</i> の両方の発現を子宮内膜特異的に欠損させたハイブリッドマウスが用いられてきた。この雑種系では抗腫瘍免疫を評価できないため、C57BL/6 マウスに戻し交配して子宮体癌腫瘍組織を作製し、純系マウス子宮体癌細胞株 (mECC) を樹立した。さらに mECC に <i>Mye</i> を過剰発現させ、USC を模倣したマウス子宮体癌細胞株 (HPmECC) を樹立したところ、HPmECC は mECC よりも高い移動能と足場非依存性増殖を示した ($p < 0.01$, $p < 0.0001$)。両細胞を C57BL/6 マウスの子宮に接種したところ、HPmECC 担癌マウスの予後が有意に不良であった ($p < 0.001$)。また、この同所性腫瘍は病理組織学的にもヒト漿液性癌に似た所見を示し、著明な核分裂像と核異型、脈管侵襲を伴う高悪性度腫瘍像に加えて、MDSC の顕著な腫瘍浸潤を認めた ($p < 0.05$)。そこで MDSC を枯渇させる目的で抗 Gr-1 抗体治療を行ったところ、HPmECC 担癌マウスの生存は有意に延長した ($p < 0.05$)。 USC は低悪性度子宮体癌に比して有意に <i>CCL7</i> の発現が高く ($p < 0.0001$)、USC において <i>CCL7</i> と <i>CD33</i> の発現に正の相関を認めた ($p < 0.0001$)。また、HPmECC では <i>Ccl7</i> 発現が高く、培養上清中の <i>Ccl7</i> 濃度も mECC と比較して高かった ($p < 0.05$, $p < 0.0001$)。HPmECC の培養上清を添加した MDSC は、mECC 上清添加群と比較して高い遊走能を示した ($p < 0.05$)。さらに <i>Ccl7</i> 濃度依存的に MDSC の遊走が促進された。 結論として、MDSC の枯渇は高悪性度子宮体癌担癌マウスの生存期間を延長し、USC が分泌する <i>CCL7</i> は腫瘍内への MDSC 遊走を促進する可能性があることが示された。さらなる解析が必要であるが、本研究の成果を基にケモカインを介した MDSC の腫瘍内移行を標的とすることで、予後不良な USC の予後が改善される可能性が見出された。			

(論文審査の結果の要旨)

子宮体癌は死亡率罹患率ともに国内外で増加傾向にある。主要組織型である類内膜癌の予後は良好な一方、1割程度の子宮体部漿液性癌 (USC) は進展が早く化学療法に抵抗性を示すため、USC に有効な新規治療法の開発が婦人科喫緊の課題である。免疫療法に対する効果は一部の類内膜癌において示され、USC においても一定の有効性が示されたが、その有効性のメカニズムは不明である。さらなる有効な免疫療法の開発のためには免疫応答を評価できる基礎的な評価系が不可欠である。

本研究では USC の予後改善を目的として、同種同系子宮体癌マウスモデルを確立し、USC の免疫学的な病態解明と新規治療法の基礎的検討を行った。

本研究の結果、ヒト USC において骨髄由来抑制細胞 (MDSCs) による局所の抗腫瘍免疫抑制が予後不良に関連していることが示唆された。また、高悪性度子宮体癌マウス細胞株 (HPmECC) は高い腫瘍形成能を有し、同所性 HPmECC 腫瘍においてヒト USC 類似の病理組織学的所見を認めた。HPmECC 担癌マウスにおいて MDSCs が HPmECC 担癌マウスの予後不良に関与している可能性が示され、さらに USC の分泌する *CCL7* による MDSCs の腫瘍局所への遊走に対する関与が示唆された。

USC には、MDSCs による *CCL7* 発現を介した免疫抑制機構が存在し、この抑制機構を標的とする新たながん治療は有望である可能性が示唆された。

以上の研究は子宮体部漿液性癌の免疫応答の解明に貢献しその免疫療法に対する基礎的検討に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 4 年 10 月 27 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降