

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏 名	末 盛 友 浩
主 論 文 題 名				
Intratumoral CD8 ⁺ Lymphocyte Infiltration as a Prognostic Factor and Its Relationship With Cyclooxygenase 2 Expression and Microsatellite Instability in Endometrial Cancer (子宮内膜癌における予後因子である腫瘍内浸潤CD8陽性リンパ球とシクロオキシゲナーゼ2発現およびマイクロサテライト不安定性との関係)				
(内 容 の 要 旨)				
<p>DNA上1～数塩基の反復配列であるマイクロサテライト領域において、エラー修復機構の減弱・喪失により、反復回数が複数個所で変化した状態をマイクロサテライト不安定性 (Microsatellite instability; MSI) といい、発癌の原因の一つとされる。大腸癌において、MSI陽性例では低分化癌にも関わらず予後は良好と報告されており、その理由の一つとして腫瘍免疫の賦活化が挙げられている。</p> <p>一方、シクロオキシゲナーゼ2 (cyclooxygenase-2; COX-2) はプロスタグランジン合成系の律速酵素であり、腫瘍の発生・増殖や予後に影響を与えることが様々な癌で報告されている。その機序の一つに腫瘍免疫抑制が挙げられている。MSIとCOX-2はいずれも腫瘍免疫に関わる因子とされているが、これらの関係性や予後を示した報告はほとんどない。なお本研究では腫瘍胞巣内に浸潤するCD8陽性のTリンパ球数 (tumor-infiltrating CD8⁺ T lymphocytes; TILs) を腫瘍免疫を表す指標とした。</p> <p>手術にて摘出された123例の子宮内膜癌のホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いて、TILsとCOX-2発現のレベルは免疫組織化学染色で調べ、MSIは腫瘍部と非腫瘍部のDNAを抽出し11マーカ領域をPCRで増幅しシークエンサーにて解析した。これらの結果をフィッシャーの直接確率計算法やログランク検定、比例ハザード分析を用いて統計解析した。</p> <p>TILsとCOX-2とMSIの3因子の関係性については、MSI陽性例(43例)はMSI陰性例(80例)と比較し有意にTILsが多く、対してCOX-2高発現例(48例)はCOX-2低発現例(75例)と比較し有意にTILsが少なかった。MSIとCOX-2発現には有意な相関関係はなかった。</p> <p>3つの因子と予後については、COX-2高発現例はCOX-2低発現例と比較し有意に予後が悪かった。TILsが多い症例(62例)はTILsが少ない症例(61例)と比較し有意に予後が良かった。対してMSI陽性例とMSI陰性例の予後の差はみられなかったが、MSI陽性例のうちCOX-2高発現例はCOX-2低発現例と比較し有意に予後が悪かった。</p> <p>多変量解析の結果、TILsの低下がリンパ節転移や分化度とともに独立予後因子として抽出された。</p> <p>子宮内膜癌MSI陽性例は、大腸癌と同様に低分化癌でTILsが多かったが、予後に関しては大腸癌と異なり改善はみられなかった。ただし、MSI陽性例のうちCOX-2高発現例とCOX-2低発現例の比較では予後に差がみられたことは、癌細胞から発現したCOX-2は、MSIにより活性化されたTILsに対して直接的に作用し、その数や機能を低下させている可能性が示唆される。実際、近年<i>in vitro</i>の研究においてCOX-2がTリンパ球をアポトーシスやエネルギーに至らせることが報告されている。</p> <p>以上より、腫瘍免疫 (TILs) の低下が子宮内膜癌の独立予後因子であること、COX-2やMSIが腫瘍免疫に影響を与えることが示唆された。</p>				