

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第 号	氏 名	西 尾 浩
論文審査担当者	主 査 産婦人科学	青 木 大 輔	
	病理学	坂 元 亨 宇	先端医科学 佐 谷 秀 行
	皮膚科学	天 谷 雅 行	
学力確認担当者 :			審査委員長 : 坂元 亨宇 試問日 : 平成26年 7月31日
(論文審査の要旨)			
<p>論文題名 : Immunosuppression through constitutively activated NF-<math>\kappa</math>B signalling in human ovarian cancer and its reversal by an NF-<math>\kappa</math>B inhibitor (ヒト卵巣がんにおけるNF-<math>\kappa</math>B経路の恒常的活性化による免疫抑制とNF-<math>\kappa</math>B阻害剤によるその解除)</p>			
<p>これまで様々ながんで免疫療法が試みられてきたが期待された程の効果を認めていない。その理由として、がんが個体の免疫から逃れるがん免疫逃避機構があげられ、免疫療法の効果を改善するためにはこの免疫逃避を解除することが必要と考えられている。本研究では卵巣がんにおいて、NF-<math>\kappa</math>B経路の活性化がIL6、IL8の産生を誘導し、樹状細胞の機能を抑制すること、また骨髄由来抑制細胞 (myeloid derived suppressor cell: MDSC) が誘導されることが示された。さらにNF-<math>\kappa</math>B阻害剤 (Dehydroxymethylepoxyquinomicin :DHMEQ) を用いることでそれらの解除が可能であることが示された。</p>			
<p>質疑応答ではまず、免疫系の細胞に必須とされるNF-<math>\kappa</math>B経路を抑えるのではなく、IL6とIL8の中和抗体を用いる方が、治療法として有効ではないかと問われた。NF-<math>\kappa</math>B阻害剤の濃度や投与方法を調節することによって、副作用を少なくすることも可能であること、NF-<math>\kappa</math>B経路の阻害はIL-6とIL-8以外にCCL2などのサイトカインやケモカインも同時に抑制することが可能であるため、NF-<math>\kappa</math>B阻害剤を用いることが有効と考えていると回答された。またDHMEQなどの阻害剤のみでの検証では不十分であり、geneticな手法も用いるべきとの指摘もなされた。続いて今回の系はPD-1/PD-L1経路との違いは何かとの問いに対して、NF-<math>\kappa</math>B経路の活性化は免疫抑制物質を介して免疫抑制細胞を誘導するが、PD-1/PD-L1経路はがん細胞と細胞傷害性T細胞との間の細胞表面タンパクを介した直接的な免疫逃避機構であると回答された。また、NF-<math>\kappa</math>B経路の活性化は卵巣がん特異的に起きている現象なのか、との問いに対して、卵巣がんに限らず、骨髄腫などの造血器腫瘍や乳がん、腎がんでも広く認められている現象であるが、卵巣がんでのサイトカイン産生は、他のがんと比較してより亢進していると回答された。次に卵巣がん患者血清中のIL-6、IL-8の上昇はがん細胞由来である証拠はあるかとの問いに対して、臨床進行期や腫瘍量と血清中のサイトカイン濃度に相関が認められる点や担癌マウス血清中のマウス由来のIL-6は上昇していない点からがん細胞由来である可能性が示唆されると回答された。臨床検体におけるIL-8とarginaseの相関が認められた機序は何かとの問いに対して、過去の報告では好中球がIL-8により誘導され、好中球がarginaseを細胞外へ放出する機序が考えられていると回答された。最後に本研究では卵巣明細胞腺がんの細胞株や臨床検体が主に用いられているが、本現象は明細胞腺がんに限ったものなのか、との問いに対して、サイトカイン産生が亢進している組織型は明細胞腺がんが多く、明細胞腺がん特に活性化している可能性があるかと回答された。また、今後の臨床応用に向けて、NF-<math>\kappa</math>B経路をターゲットとするか、他の経路を考えるかとの問いに対して、副作用を軽減する意味においてもNF-<math>\kappa</math>B経路とクロストークする転写因子HNF-1<math>\beta</math>ががん細胞での発現特異性があり、臨床応用に結び付きやすいと考えられると回答された。またがん組織局所の免疫細胞を免疫組織化学により行うimmunoscoreを行うことも有用ではないかとの指摘もなされた。</p>			
<p>以上のように、本研究では検討すべき課題を残しているものの、卵巣がんにおけるNF-<math>\kappa</math>B経路の阻害が免疫療法の効果向上につながることを示した点において有意義な研究であると評価された。</p>			