主　論　文　要　旨

報告番号	㊙ 乙 第　　号	氏　名	西　尾　　浩

主 論 文 題 名

Immunosuppression through constitutively activated NF-κB signalling in human ovarian cancer and its reversal by an NF-κB inhibitor
（ヒト卵巣がんにおけるNF-κB経路の恒常的活性化による免疫抑制とNF-κB阻害剤によるその解除）

（内容の要旨）

がん微小環境の免疫抑制は、免疫療法の効果を妨げる原因の一つであり、その機序の解明と克服方法の開発が期待されている。がん細胞におけるNF-κB経路の恒常的活性化は、様々ながんの悪性形質に関与することが報告されているが、本研究ではヒト卵巣がんにおけるNF-κB経路の恒常的活性化がインターロイキン6（IL-6）やインターロイキン8（IL-8）などの免疫抑制サイトカインの産生に関与し、樹状細胞（dendritic cell: DC）の機能抑制、さらに骨髄由来免疫抑制細胞（myeloid derived suppressor cells: MDSC）の動員誘導により卵巣がんの免疫抑制に関与する可能性を検証した。

先ずヒト卵巣がん細胞株や組織検体では、NF-κB経路の活性化とIL-6およびIL-8の発現には有意な相関がみられた。特異的NF-κB阻害剤（Dehydroxymethylepoxyquinomicin :DHMEQ）を用いたNF-κB経路の阻害実験では、NF-κBの阻害により、IL-6およびIL-8の産生が減少することが明らかとなった。NF-κB経路の恒常的活性化を認める卵巣がん細胞株の培養上清を加えてヒトDCと共培養すると、リポ多糖（Lipopolysaccharide: LPS）によるDCの成熟化が抑制された。このDCの機能抑制はあらかじめDHMEQで前処理した卵巣がん細胞株の培養上清を用いた場合では抑えられたので、NF-κB経路の活性化が免疫抑制に関与することが示唆された。

これらの卵巣がん細胞株を皮下移植したヌードマウスでは、血清中にヒトIL-6が検出され、マウス脾臓由来DCのT細胞活性化能の低下、および脾臓と腫瘍内のMDSC数の増加とMDSCが発現する免疫抑制因子であるarginaseの増加が認められた。このマウスにDHMEQを連日腹腔内投与すると、腫瘍サイズの変化はないにもかかわらず、血清中のヒトIL-6の濃度が低下し、マウスDCのT細胞活性化能の改善と、脾臓と腫瘍内のMDSC数とarginase活性の有意な低下が認められた。このヒト卵巣がん細胞移植ヌードマウスモデルでは、同系マウス脾臓由来のナイーブT細胞を投与すると移植した腫瘍の縮小が起こるが、DHMEQの併用投与により、T細胞による腫瘍縮小効果の有意な増強を認めた。すなわち、DHMEQは、抗腫瘍T細胞応答を抑制することなく、免疫抑制環境の改善により、T細胞による抗腫瘍効果を増強した。

最後に卵巣がん患者の血漿を用いた検討では、卵巣がん患者の血漿中のIL-6、IL-8、arginase活性は健常人と比較し有意に上昇しており、IL-8とarginase活性には正の相関が認められた。

以上より、ヒト卵巣がんのNF-κB経路の恒常的活性化は、IL-6やIL-8の産生、DC機能抑制やMDSCの動員誘導を起こして、がんの免疫抑制に関与すること、さらにNF-κB阻害剤の適切な投与は、抗腫瘍免疫応答を増強して、抗腫瘍効果を増強する可能性が示された。