

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	小 杉 健 三
主 論 文 題 名				
Immunological and vascular characteristics in cavernous sinus meningioma (海綿静脈洞髄膜腫における免疫学的微小環境と腫瘍血管の特徴)				
(内 容 の 要 旨)				
<p>海綿静脈洞髄膜腫は、発生源の海綿静脈洞が複雑な血管構造および神経構造を有しているため、治療そのものに難渋することが多い。近年、免疫治療が治療手段の一つになっているが、海綿静脈洞髄膜腫においては腫瘍内の免疫学的微小環境はまだ明らかになっていない。本研究では海綿静脈洞髄膜腫の免疫学的微小環境および血管構造を、他部位発生の髄膜腫と比較し検討することを目的とした。当院で開頭腫瘍摘出術を施行した海綿静脈洞髄膜腫の8例と、コントロールとして円蓋部髄膜腫20例を対象症例とした。採取した腫瘍組織を用いて、CD3, CD4, CD8, Foxp3, CD163, PDGFR-β, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGF-A, HIF-1αの免疫染色を実施した。また、Foxp3, VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2, CD163, HIF-1αに関してqPCRを実施した。免疫染色の結果、円蓋部髄膜腫と比較して海綿静脈洞髄膜腫において、CD3(+), CD4(+), CD8(+) lymphocytesおよびFoxp3(+), CD163(+)細胞が有意に少ないことがわかった。qPCRにても同様にFoxp3とCD163の発現は海綿静脈洞髄膜腫において有意に低いことがわかった。円蓋部髄膜腫の血管内皮ではVEGFRsの発現が豊富でありPDGFR-βの発現したpericytesは乏しかった一方、海綿静脈洞髄膜腫ではVEGFRsの発現は非常に低くPDGFR-βの発現が豊富であった。免疫組織学的検査ではVEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2, HIF-1αの発現は海綿静脈洞髄膜腫において低い傾向にあり、これらについてqPCRを実施すると海綿静脈洞髄膜腫で有意に低いことがわかった。これらの結果から考察できることとして、海綿静脈洞髄膜腫の組織内のHIF-1αが低かったため、直接的に誘導を受けるVEGF-Aの発現量も低下していたと考えられる。腫瘍血管はVEGF-Aに暴露されると基底膜や内皮細胞のtight junctionが下方制御され血管透過性を亢進させることが知られている。海綿静脈洞髄膜腫の腫瘍内血管では相対的に透過性は保たれており、物理的にtumor-infiltrating immune cellsの腫瘍内への滲出が少なかったと考えられた。またVEGF-Aの発現そのものもimmune cellsの誘導に携わっており、これらimmune cellsの発現が海綿静脈洞髄膜腫では低かった原因としても考えられる。このように、海綿静脈洞髄膜腫においては円蓋部髄膜腫と比較して孤立した免疫学的微小環境にあることが示唆された。これらの結果からはVEGF-Rをターゲットにする免疫療法の効果は低い可能性があるかと推察された。</p>				