

## 論文の内容の要旨

論文題目 婦人科悪性腫瘍担癌患者におけるインターロイキン 17 産生性 T 細胞の変動と抗腫瘍薬が PD-L1 を含む免疫関連因子に与える影響、及び PD-L1 とインターロイキン 17 産生誘導因子との関連性についての検討

氏名 青墳 愛理

### 要旨

背景：日本において子宮体癌・子宮頸癌に罹患する女性は年間 1 万人以上おり、2014 年には初めて卵巣癌罹患数も 1 万人を超えたことが報告され、年々罹患数が増加している。卵巣癌は初期に無症状で経過するため、早期発見が困難となる。このため、治療時の進行期分布をみると 62%が FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 分類の II 期以上の進行癌症例であり、約 80%の症例で化学療法による治療が必要となってくるが、白金製剤抵抗性の卵巣癌患者の奏効率は 10%に満たない。一方、T 細胞の共分子経路の一つである PD-1/PD-L1 (programmed cell death 1/ programmed death 1 ligand 1) 経路を標的とした治療は癌の免疫治療において画期的な成功を示し始めている。また、これまでクローン病やリウマチなどの自己免疫系疾患患者で上昇を認めていた IL-17 (interleukin-17) が、最近担癌患者でも上昇することが確認されてきている。

目的：婦人科癌担癌患者における IL-17 の変化と PD-L1 の発現との関連性を検討し、PD-L1 の発現を予測するバイオマーカーを明らかとすることで、PD-1/PD-L1 阻害剤の治療効果を向上させる知見を得ることを目的とした。

方法：婦人科癌担癌患者 52 人 (卵巣癌患者 30 人、子宮体癌患者 12 人と子宮頸癌患者 10 人) と健常者 18 人を対象とした検討で、PBMC (peripheral blood mononuclear cells : 末梢血単核細胞) 中の IL-17 産生ヘルパー T 細胞 (Th17) と IL-17 産生  $\gamma\delta$ T 細胞 ( $\gamma\delta$ T17) の変動を調査し、CD4 陽性 T 細胞に対する Th17 細胞と  $\gamma\delta$ T 細胞に対する  $\gamma\delta$ T17 細胞の比率をフローサイトメトリーで調査した。また、抗癌剤が卵巣癌患者に与える影響を観察するために、抗癌剤使用の有無別 (パクリタキセル・カルボプラチン) に、IL-17 関連因子を RT-PCR、ELISA にて検討した。次に、腫瘍検体を用いて、卵巣癌細胞における IL-17 と PD-L1 の発現を免疫染色にて観察した。

細胞実験としては、OVSAHO (ヒト漿液性卵巣癌細胞株) および MCAS (粘液性卵巣癌細胞株) を用いて、IL-17 と PD-L1 の関連性と、IL-17 産生関連因子との関連性について ELISA、ウェスタンブロット法を用いて観察を行った。

結果：卵巣癌患者及び子宮体癌患者の Th17 細胞と  $\gamma\delta$ T17 細胞が正常群に比して有意に上昇していることが判明した(Th17 :  $P < 0.0001$ 、 $P = 0.0002$ 、 $\gamma\delta$ T17 :  $P = 0.0020$ 、 $P = 0.0084$ )。さらに卵巣癌患者の PBMC 中における IL-17 の mRNA 量を RT-PCR にて観察した結果、正常群に比して有意な上昇を認めた ( $P = 0.0029$ )。また、卵巣癌患者において予後予測因子となることが報告されている好中球／リンパ球の比が、卵巣癌患者の PBMC 中における Th17 細胞の CD4 陽性細胞に対する占有率と正の相関関係を示すことが判明した ( $P = 0.0068$ )ほか、化学療法の施行後で、卵巣癌患者の血漿中における IL-17 および IL-17 産生関連因子 (IL-23、ROR- $\gamma$ t : retinoic acid receptor-related orphan receptor- $\gamma$ t) が増加していることが判明した (IL-17 :  $P < 0.01$ 、IL-23 :  $P < 0.05$ 、ROR- $\gamma$ t :  $P < 0.01$ )。さらに卵巣癌細胞株において、IL-17 の刺激により PD-L1 の発現、および関連因子である IL-6 の発現や STAT3 のリン酸化が誘発されることを確認した。

結論：これらの結果は卵巣癌において、抗癌剤使用が IL-17 関連因子を増加させること、および、IL-17 や Th17 細胞の上昇が PD-L1 の発現や好中球／リンパ球比の高値に影響を与え、PD-1/PD-L1 経路阻害剤の有効適応のバイオマーカーや予後不良の予測因子ともなりうることを示唆した。