

審査の結果の要旨

氏名 青墳 愛理

本研究は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にすることで、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ものであり、下記の結果を得ている。

1. 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）。
2. 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、卵巣癌患者における血漿中のIL-17関連因子をRT-PCR、ELISAにて検討した結果、化学療法の実行後で、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）。
3. 卵巣癌の腫瘍検体を用いて、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結果、漿液性卵巣癌と粘液性卵巣癌の腫瘍検体で、IL-17とPD-L1の高発現を確認した。また、卵巣癌の組織型別にPBMC中のTh17と $\gamma\delta$ T17の変動を観察した結果、漿液性卵巣癌および粘液性癌の両方で、健常群に比べて有意に上昇することがわかった（Th17：P=0.0024、P=0.0104、 $\gamma\delta$ T17：P=0.0062、P=0.0088）。
4. 細胞実験として、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ところ、IL-17の刺激により、IL-6の上昇、STAT3のリン酸化およびPD-L1の発現を誘発することがわかった。

5. 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／リンパ球比（術前の患者血液から算出）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)。

以上、本論文は卵巣癌において、IL-17 の刺激により、PD-L1 の発現が誘発されることから、IL-17 が PD-1/PD-L1 阻害剤使用に関して、有効適応となるバイオマーカーになりうることを示唆された。また、Th17 細胞の上昇が好中球／リンパ球比の高値と相関性を持つことを示しており、Th17 高値が卵巣癌の予後不良予測因子となりうることがわかった。これらの結果は、血液検体から得られる情報であり、担癌患者への少ない侵襲で、卵巣癌の治療に重要な貢献をなすと考えられる。よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。