

Title	Snail promotes ovarian cancer progression by recruiting myeloid-derived suppressor cells via CXCR2 ligand upregulation(Abstract_要旨)
Author(s)	Taki, Mana
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2018-05-23
URL	https://doi.org/10.14989/doctor.k21264
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士 (医 学)	氏 名	滝 真奈
論文題目	Snail promotes ovarian cancer progression by recruiting myeloid-derived suppressor cells via CXCR2 ligand upregulation (Snail は卵巣癌において CXCR2 リガンド発現を増加させ、腫瘍内に骨髄由来免疫抑制細胞を誘導する)		
(論文内容の要旨) 卵巣癌の多くが進行がんの段階で診断され、術後再発も多く、10 年生存率は非常に低い。その中でも上皮間葉移行(Epithelial-Mesenchymal Transition; EMT)関連遺伝子群が発現亢進している症例の予後はさらに不良である。免疫染色により検討したところ、EMT 関連遺伝子の発現が亢進している卵巣癌の症例では CD8 陽性 T 細胞の腫瘍内への浸潤が少ないことが分かった。そのため抗腫瘍免疫に EMT 関連遺伝子が作用している可能性を考え、EMT を誘導する代表的な転写因子、Snail に着目し、Snail による抗腫瘍免疫への影響を検討した。 マウス卵巣癌細胞株 HM-1 に shSnail を導入し、Snail 発現低下細胞株を作成しマウスモデルを作成した。Snail 発現低下により免疫正常マウスでは腫瘍増殖が抑制された一方、免疫不全マウスでは抑制されなかった。Snail 発現低下群では腫瘍内 CD8 陽性 T 細胞は増加し、反対に T 細胞増殖抑制作用のある MDSC は減少していた。以上の結果から、Snail は MDSC の腫瘍局所への浸潤増加を招くことにより抗腫瘍免疫を抑制していると推測された。 次に Snail 発現低下細胞株をマイクロアレイにて解析し、Snail の発現低下に伴い CXCR2(C-X-C motif receptor 2) のリガンドの発現が低下していることを発見した。CXCR2 は MDSC 表面に発現しており、CXCR2 リガンドが働きかけることで MDSC 遊走を誘導することが報告されている。CXCR2 リガンドの代表的なものとして CXCL1 や CXCL2 があり、ヒト卵巣癌細胞株およびマウス腫瘍でも Snail 発現の低下によりこれらのケモカインが低下していた。Snail が CXCL1/2 の発現を誘導する機序として、NF-κB 古典経路の活性化や CXCL1/2 の転写への Snail の直接関与が示唆された。 マウス皮下腫瘍の MDSC を用いた遊走実験では、MDSC が CXCL1 および CXCL2 で遊走が誘導され、CXCR2 アンタゴニストの追加投与で遊走が抑制された。実際に CXCR2 アンタゴニストをマウスに投与したところ、腫瘍内の MDSC 浸潤数は減少し、腫瘍増殖が抑制された。 最後に卵巣癌患者臨床サンプルを用いて、血清中 CXCL1 および CXCL2 と腫瘍内 MDSC や Snail 発現との関連を検討した。卵巣癌患者では健常者と比べて血清中の CXCL1 および CXCL2 が高値であり、CXCL1 および CXCL2 が高値の卵巣癌患者の予後は不良であった。また免疫染色にて検討したところ、腫瘍内の MDSC の数および Snail 発現と血清 CXCL1 は相関していた。 以上より、Snail 発現が高い卵巣癌は、CXCL1 および CXCL2 を分泌し、MDSC に発現している CXCR2 を介して腫瘍内に MDSC を誘導し、抗腫瘍免疫を抑制していると考えられた。今後卵巣癌の治療において CXCL1 および CXCL2 が予後の指標になりうること、そして CXCR2 拮抗薬が Snail 発現の高い予後不良の卵巣癌に対する新規治療法になりうる可能性が示唆された。			

(論文審査の結果の要旨)

本論文では、卵巣癌で上皮間葉転換(Epithelial-Mesenchymal Transition; EMT)関連遺伝子を多く発現している Mesenchymal タイプに免疫抑制がどのように関与しているかを明らかにするために、EMT 転写因子 Snail に着目し研究を行った。Snail の発現を抑制したマウス卵巣がん細胞を免疫正常マウスに接種したところ、腫瘍の増生が抑制された。腫瘍内の CD8 陽性 T 細胞は増加し、反対に T 細胞の作用を抑制する骨髄由来免疫抑制細胞 (Myeloid-derived suppressor cell; MDSC) が減少していた。その要因として、Snail が CXCR2 リガンドである CXCL1 および CXCL2 の発現を増加させ、MDSC の表面にある CXCR2 を介して MDSC を腫瘍内に誘導し、腫瘍増生を促進していることが分かった。CXCR2 拮抗薬を投与したマウスでは、腫瘍内の MDSC が減少し、腫瘍増生も抑制された。卵巣癌臨床検体を用いた検討では、血清 CXCL1 および CXCL2 が高い卵巣癌患者で予後が悪く、血清 CXCL1 および CXCL2 は腫瘍内 MDSC 数や Snail 発現とも相関していた。

以上の結果より、Snail が CXCR2 リガンドの発現と MDSC の腫瘍内への遊走を介して卵巣癌の進展を促進すること、および CXCR2 拮抗薬による治療が難治性卵巣癌の予後を改善する可能性があることが示された。

以上の研究は EMT の強い卵巣癌の免疫抑制機序の解明に貢献し、卵巣癌研究の今後の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成30年 5月 1日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降