

学位授与番号	甲第 1689 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 22 日
氏 名	大 野 由美子
学位論文題目	Role of cyclooxygenase-2 in immunomodulation and prognosis of endometrial carcinoma (子宮体癌における COX-2 発現の役割；宿主免疫と患者予後への影響)
論文審査委員	主 査 教 授 三 輪 晃 一 副 査 教 授 吉 本 谷 博 教 授 並 木 幹 夫

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

Cyclooxygenase (COX)-2 は悪性腫瘍の進展に際して、腫瘍血管新生の促進、アポトーシスの抑制、転移能の亢進などに関与しているとの報告がある。また近年、腫瘍免疫に関しても動物実験や *in vitro* の実験において抑制的に作用することが示唆されているが、ヒトにおける宿主免疫細胞への影響に関する報告はない。一方、悪性腫瘍に対する宿主免疫反応において、最近の研究で細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T cell; CTL) の中でも、特に腫瘍細胞巣に浸潤した CD8<sup>+</sup>T 細胞 (nest CD8) が、悪性腫瘍に対する宿主免疫反応を特異的に反映することが報告されている。そこで今回、ヒト子宮体癌において COX-2 発現が宿主免疫反応へ及ぼす影響を nest CD8 を指標に検討し、さらに腫瘍細胞の COX-2 発現量と臨床病理学的背景および予後との関連について検討した。

対象と方法は、子宮体癌症例 70 例 (1995 年~2002 年) の原発巣パラフィン切片を用いて免疫組織化学染色を行い、細胞傷害性 T 細胞 (CD8<sup>+</sup>T 細胞) と腫瘍細胞の COX-2 の相対的発現量を検討した。腫瘍細胞巣に浸潤した CD8<sup>+</sup>T 細胞 (nest CD8) は、各症例 5 ケ所ずつカウントし平均値を算出した。腫瘍細胞の COX-2 発現に関しては、染色の強度を 0-3、染色の範囲を 0-4 とスコア化し、その合計を COX-2 スコア (0-7 点) とした。得られた結果は、以下のとおりである。

1. COX-2 高発現群 (COX-2 スコア  $\geq 4$ ) は、FIGO 分類進行群、子宮筋層浸潤  $\geq 1/2$  群と正の相関傾向を認めた (それぞれ  $p = 0.0562$ ,  $p = 0.0924$ )。
2. Nest CD8 と臨床病理学的背景に統計学的有意差は認めなかった。
3. COX-2 スコアと nest CD8 の間に、負の相関関係を認めた ( $p = 0.0006$ )。
4. COX-2 高発現群と nest CD8 低値群は、予後不良因子であった (それぞれ  $p = 0.0294$ ,  $p = 0.0029$ )。
5. 多変量解析にて、FIGO 分類進行 ( $p = 0.0127$ ) と nest CD8 低値 ( $p = 0.0304$ ) は、独立予後不良因子であった。

以上の結果より、子宮体癌において腫瘍細胞巣に浸潤した CD8<sup>+</sup>T 細胞 (nest CD8) は、独立予後予測因子であり、腫瘍細胞の発現する COX-2 は、CD8<sup>+</sup>T 細胞の腫瘍巣への浸潤を阻害することで宿主免疫回避に寄与している可能性が示唆された。

以上、本研究は子宮体癌の Cox2 発現と CD8<sup>+</sup>T 細胞の腫瘍巣への浸潤の関係をみたものであり、腫瘍外科の発展に寄与する価値ある論文と評価された。