

氏名(本籍)	湯川 拓郎 (鳥取県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 622 号
学位授与日付	平成 27 年 3 月 12 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Cyclooxygenase-2 genetic variants influence intratumoral infiltration of Foxp3-positive regulatory T cells in non-small cell lung cancer
審査委員	教授 岡 三喜男      教授 山口 佳之      教授 大槻 剛巳

#### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

非小細胞肺癌 (NSCLC)における cyclooxygenase-2 (COX-2) の single nucleotide polymorphism (SNP) と制御性 T 細胞 (Treg 細胞) の発現を検討した研究である。著者らは以前、NSCLC 組織の COX-2 発現と Treg 細胞発現が相関し、Treg 細胞高発現 NSCLC の術後無再発生存が低発現に比べ予後不良であることを報告している。今回は NSCLC の切除 80 例について、COX-2 プロモーター領域の 5 つの locus (-1195G/A、-1290A/G、-765G/C、1759G/A、8473T/C) の SNP 解析を行い、免疫染色を用いて COX-2、Treg 細胞、Ki-67 発現との関連を検討した。

その結果、前回と同様に COX-2 発現と Treg 細胞発現には正の相関を認めた。SNP と臨床病理学的因子の関係は、-1195G/A 多型の AA 群において胸膜浸潤が GA/GG 群に比べ有意に高率であった。SNP と COX-2 発現の間には相関は認めなかったが、SNP と Treg 細胞発現では-1195G/A 多型において AA 群の Treg 細胞発現が GA/GG 群に比べ有意に高かった。さらに COX-2 陽性と陰性の両群でも -1195G/A 多型の AA 群が GA/GG 群より有意に高い Treg 細胞発現を示した。術後無病生存期間は -1195G/A 多型の AA 群において GA/GG 群より短い傾向にあった。一方、他の SNP と Treg 細胞発現および Ki-67 発現との間に関連は認めなかった。

以上の結果をまとめると、飛躍的ではあるが、COX-2 の -1195G/A 多型は Treg 細胞誘導を介し抗腫瘍免疫を抑制し、NSCLC の予後不良因子になると推測される。今後の展開として、COX-2 系の最終産物である PGE2 と Treg 細胞誘導との関係を直接的に臨床検体で証明する事が求められる。

## 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

審査会では審査委員 3 名と発表者との間で以下の質疑が交わされ、さらに今後の展開が示された。

1. COX-2 発現と発癌および癌の進展、SNP による COX-2 蛋白の質的および量的変化、COX-2 阻害剤の効果と SNP の関係について質問がなされた。これに対し本研究の基礎的および臨床的意義についての十分な理解に基づき、研究結果と豊富な知識から適切かつ真摯な回答があった。
2. 癌細胞と非癌細胞での SNP の位置づけ、Treg 細胞誘導能の差異が認められた COX-2 プロモーター領域の 5 つのローカスでの SNP と、COX-2 が産生誘導をするプロスタグランジン E2 (PGE2)、それに誘導されて腫瘍細胞周辺に集積すると考えられる Treg 細胞について、それぞれの推論を実験系などで証明する文献について、さらに Foxp3 陽性細胞の算出方法などについて質問がなされた。これに対し文献的な考察も含め、自身の研究成果の裏付けとなる知識に基づき、審査員達を納得させる回答があった。
3. 最終的には COX-2 を介する PGE2 産生と活性から Treg 細胞集積への明確な証明が、試験管的および臨床検体で必要である。さらには集積した Treg 細胞が抗腫瘍免疫を抑制する事実と、将来的には、この事実を根拠とした Treg 細胞を標的とした特異的腫瘍免疫療法の開発が求められる。

今回の結果は際だった成果ではないが、臨床検体での解析であること、将来の COX-2 および SNP の治療標的としての位置付けなども含めた可能性のある研究であり、最終試験として十分に合格に値する。