

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 関谷 敦史

論 文 題 目

Interleukin-33 expression in ovarian cancer and its possible suppression of peritoneal carcinomatosis

(卵巣癌におけるインターロイキン 33 の発現と腹膜播種抑制の可能性)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

小寺 泰弘 

名古屋大学教授

委員

豊岡 伸哉 

名古屋大学教授

委員

高橋 雅英 

名古屋大学教授

指導教授

志川 史隆 

論文審査の結果の要旨

別紙1-2

今回、マウス腹膜播種モデルを使い IL-33 が卵巣癌に対してどのように作用するかを確かめた。マウス卵巣癌細胞株 ID8 に IL-33 を強制発現させ、マウス腹膜播種モデルを作製した。IL-33 により有意にマウスの生存期間が延長された。FACS にて IL-33 により腫瘍内に浸潤する骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC)の数が有意に減少していることを確認した。マウスの骨髄細胞を担癌マウスの癌性腹水で培養する際に rIL-33 を添加することで骨髄細胞から誘導される MDSC の数を有意に減少させることができた。100 症例の卵巣癌病理組織検体、臨床データを用いて IL-33 の発現と免疫能及び予後との関係を解析した。IL-33 陽性群では陰性群に対して有意に生存期間が延長しており、かつ腫瘍内の CD8+細胞数が有意に増加していた。IL-33 は卵巣癌の腹膜播種において抑制的に働くことが示唆された。癌性腹水中の IL-33 が腫瘍内への MDSC の誘導を阻害することで間接的に抗腫瘍免疫を増強し、結果として腹膜播種の進行を抑制していることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ID8 はマウス卵巣癌細胞株である。C57BL/6 マウスから卵巣上皮細胞を採取し、20 回近く継代を繰り返すことにより細胞の性質が変化した。マウスに皮下接種することで皮下腫瘍を形成し、腹腔内接種することで腹膜腫瘍と腹水を形成するようになった。
2. ID8 は今回の研究で播種継代を繰り返すうちに能動的により侵襲性の高い因子を獲得していったと考えられる。一方その反面で、腫瘍の微小環境により腫瘍増殖を抑えるために、抗腫瘍効果をもつ IL-33 が受動的に発現させられていたのではないかと考えられる。
3. IL-33 のレセプターである ST2 タンパク質は、線維芽細胞や様々な分化段階の血球細胞で発現されており、また他にも末梢血単核球集団、膠芽腫細胞株、星状細胞腫株、結腸癌細胞など、多様なヒト細胞で発現していることが報告されている。しかし、どの細胞での発現が特に高いかといったことは現在までに報告はない。

本研究は、卵巣癌の新しい治療戦略を確立する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	関谷敦史
試験担当者	主査	小寺泰弘	副査 ₁	豊岡伸哉
	副査 ₂	高橋雅英	指導教授	吉川史隆
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. マウス卵巣癌細胞株ID8について 2. 侵襲性の高いID8-T6にIL-33が高発現していた解釈について 3. IL-33の受容体といわれるST2について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、産婦人科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				