

P2-20-22 マウス卵巣癌細胞局所免疫における免疫抑制因子 PD-L1 の影響

京都大

安彦 郁, 万代昌紀, 濱西潤三, 松村謙臣, 馬場 長, 岡本尊子, 吉岡弓子, 山村省吾, 姜 賢淑, 奈倉道和, 小阪謙三, 小西郁生

【目的】がん細胞は、種々の機構によって宿主免疫から逃避していることが知られているが、近年、その機序として、PD-L1 発現が注目されている。PD-L1 は元々樹状細胞等に発現し免疫反応を抑制的に制御しているが、我々は卵巣癌の多くがPD-L1 を強発現し、腫瘍内へのリンパ球浸潤を低下させ予後を増悪させる可能性を示した。今回、卵巣癌細胞株にPD-L1 を強制発現させ、局所免疫への影響を解析した。【方法】マウス卵巣癌細胞株 HM-1 にPD-L1 を遺伝子導入し、強制発現株 HM-1-PDL1 を作成した。これを HM-1 で感作したマウスの免疫細胞とともに培養し、タイムラプスで観察した。また、細胞株を正常免疫マウスに腹腔内投与し、腫瘍進展と予後を解析した。【成績】PD-L1 強制発現株 HM-1-PDL1 の *in vitro* での増殖速度や浸潤能は親株やコントロールの LacZ 発現株と同等であった。これらを HM-1 で感作した免疫細胞と共培養するとその攻撃を受け、細胞が膨化し、細胞死を起こす過程がタイムラプスで観察できた。親株 HM-1 は約4時間ですべてが死滅したが、HM-1-PDL1 は免疫細胞と共培養しても細胞死を起こしにくく、50% が死滅するのに約12時間を要した。この HM-1-PDL1 を免疫正常のマウスに腹腔内投与すると、コントロールの HM-1 を投与した群と比べて有意に早期に腹水貯留・腫瘍進展をきたした。【結論】PD-L1 が強発現したマウス卵巣癌細胞は *in vitro/in vivo* において免疫細胞の攻撃を逃れ、より有利に生存・増殖すると考えられ、PD-L1 が免疫逃避を通して腫瘍進展に深く関わっている可能性が示された。

P2-20-23 卵巣癌におけるエストロゲン受容体 GPR30 および ER・PR の発現と臨床病理学的意義

大阪医大

藤原聡枝, 寺井義人, 田辺晃子, 川口浩史, 芦原敬允, 古形祐平, 畚 史夏, 田中良道, 関島龍治, 佐々木浩, 金村昌徳, 大道正英

【目的】GPR30 は膜型エストロゲン受容体とされ、乳癌や子宮内膜癌では ER・PR および EGFR との相互作用や EGFR を介した細胞内シグナル経路についての報告が散見されるが、卵巣癌では未だ明らかでない。我々は卵巣癌での GPR30 の発現解析を行い、他の受容体との相互関係と臨床病理学的意義について検討した。【方法】2001 年1月から2008 年12 月まで当科で手術を行いインフォームド・コンセントを得た卵巣悪性腫瘍 170 例(境界悪性腫瘍 10, 漿液性腺癌 56, 類内膜腺癌 30, 明細胞腺癌 31, 粘液性腺癌 18)のパラフィン切片から組織マイクロアレイ標本作製し、GPR30, ER α , ER β , PR, EGFR の免疫染色を行い臨床病理学的因子と比較検討した。【成績】GPR30 の発現は 65% にみられ、組織型別では漿液性腺癌 84%, 類内膜腺癌 87%, 粘液性腺癌 78% で、明細胞腺癌では 30% と有意に低かった。また、進行期別では1 期 68%, 2 期 61%, 3 期 82%, 4 期 68% と差はなかったが、境界悪性腫瘍と比べ悪性腫瘍に高い傾向にあった。一方、ER β の発現は明細胞腺癌で有意に高かったが、ER α , PR, EGFR の発現は組織型・進行期別に有意差はなく、それぞれ単独の発現は、予後に影響を与えなかった。しかし、GPR30, EGFR 両方が陽性であった群は、陰性群と比較して有意に無増悪生存期間が悪かった。【結論】卵巣癌における GPR30 の発現は、進行期には影響しないものの、乳癌、子宮内膜癌と同様、EGFR を介したシグナル経路への関与が示唆される。GPR30 は特に明細胞腺癌での新たな治療のターゲットとなる可能性が示唆された。

P2-20-24 早期の明細胞腺癌では Glypican-3 発現は予後不良因子となりうる

名古屋大

梅津朋和, 柴田清住, 梶山広明, 水野美香, 那波明宏, 吉川史隆

【目的】Glypican-3 (GPC3) はヘパラン硫酸プロテオグリカンで、細胞の増殖制御への関与が報告されている。近年、上皮性卵巣がんでは明細胞腺癌にのみ特異的に発現していると報告されている。しかし、GPC3 発現と予後との関係は未だ明らかではない。そこで今回、我々は明細胞腺癌における GPC3 発現の検討および予後との関係を検討した。【方法】インフォームドコンセントの上、同意を得た明細胞腺癌患者 52 例の免疫組織染色で GPC3 の発現を検討した。予後因子として年齢、FIGO ステージ、CA125 値、腹水細胞診、残存腫瘍径を検討した。また GPC3 発現と増殖能を検討するため、GPC3 発現症例での Ki-67 染色も施行した。【成績】：明細胞腺癌 52 症例中 21 例で GPC3 の発現を認めた。予後との相関を認めた因子は FIGO ステージ、腹水細胞診、腹水量、残存腫瘍径で GPC3 発現は予後と相関しなかった。しかし、ステージ I の症例に限ってみると、GPC3 発現は予後不良の傾向を示した。また GPC3 高発現部位では、GPC3 陰性部位と比較して Ki-67 陽性細胞は少なかった。【結論】早期明細胞腺癌において GPC3 発現は予後不良因子となることが示唆された。免疫組織染色から GPC3 は明細胞腺癌においては増殖抑制に働いている可能性が示唆された。