

(様式4)

学位論文の内容の要旨

岡田 光平 印

(学位論文のタイトル)

Calreticulin upregulation in cervical cancer tissues from patients following 10 Gy radiotherapy

(子宮頸癌患者における10Gy放射線療法後の癌組織中のカルレティキュリン発現上昇)

(学位論文の要旨)

【背景と目的】

近年、放射線治療と免疫チェックポイント阻害薬を組み合わせた臨床試験が多数行われているが、結果は様々であり、すべての患者で良好な結果が得られているわけではない。このような臨床成績の差に関与する要因は十分に明らかにされておらず、放射線照射による免疫応答の詳細なメカニズムを解明することが重要な課題である。

免疫原性細胞死は、放射線照射後に観察されるよく知られた細胞死の形態であり、損傷関連分子パターン (damage-associated molecular patterns; DAMPs) の放出によって特徴づけられる。カルレティキュリンは主要な DAMPsの一つであり、放射線照射や殺細胞性抗癌剤が引き起こす小胞体ストレスによって、小胞体内から細胞膜上に移行する。細胞膜上に発現したカルレティキュリンは “eat me signal” として作用し、樹状細胞による貪食やそれに続く細胞傷害性T細胞への抗原提示を促進させることが知られている。in vitroやマウスモデルでの研究により、放射線照射後にカルレティキュリンの発現量が増加することが明らかになっている。また、膀胱癌や腎癌で術前に放射線治療を施行された患者の手術検体では、手術のみの場合と比べてカルレティキュリンの発現が高かったと報告されている。しかし、同一の患者検体で放射線治療前と比べて治療期間中にカルレティキュリンの発現が上昇することを示した報告はない。

そこで本研究では、放射線治療を施行された子宮頸癌症例の検体を用い、10Gy/5回の照射の時点でカルレティキュリンの発現が変化するかどうかについて解析した。さらに、カルレティキュリン発現変化が治療成績やT細胞浸潤に与える影響についても解析を行った。

【材料と方法】

当院で2009年8月から2013年11月に根治的な放射線治療を施行された子宮頸部扁平上皮癌患者67例を対象とした。それぞれの患者における治療開始前と10Gy照射時点の生検検体について、免疫組織化学染色を用いてカルレティキュリンの発現量を測定した。発現量の定量には画像解析ソフトであるImage Jを用いた。カルレティキュリンの発現変化によって臨床成績に差が生じるのかについて、カプランマイヤー法を用いて解析した。さらに、本研究と同じコホートで腫瘍組織中のCD8陽性T細胞浸潤量を定量した既存のデータを用い、カルレティキュリン発現量とCD8陽性T細胞浸潤との関連について解析した。

【結果】

治療開始前と10Gy照射時点の検体を比較すると、10Gy照射時点の検体で腫瘍細胞におけるカルレティキュリンの発現量が有意に増加していた ($p < 0.01$)。全67例のうち、55例 (82%) で照射前後にカルレティキュリンの発現が増加し、12例 (18%) では減少していた。

カルレティキュリン増加群と減少群の2群に分けて治療成績を比較したところ、局所制御率・無増悪生存率・全生存率のいずれにおいても有意な差は認められなかったが、無増悪生存率につ

いては、カルレティキュリン増加群で良好な傾向がみられた ($p = 0.09$)。カルレティキュリン発現の増加率と腫瘍組織中へのCD8陽性T細胞浸潤量との間に有意な相関はみられなかったが、カルレティキュリンの増加率が高い症例では、照射後の検体におけるCD8陽性細胞浸潤量が増加する傾向にあった。

【考察】

放射線治療を施行された子宮頸癌の患者において、10Gy照射時点でカルレティキュリンの発現量が増加することを初めて明らかにした。カルレティキュリンの発現が増加した群で無増悪生存率が良好である傾向はみられたものの、有意な差は認められなかった。放射線照射によるカルレティキュリンの発現上昇が子宮頸癌の治療成績を向上させる可能性は示唆されるものの、本研究の結果のみでは、カルレティキュリンの発現によって患者の予後を層別化したり、放射線治療と免疫療法の併用においてカルレティキュリンを標的にしたりするための根拠としては不十分である。放射線治療と免疫療法の併用の戦略を最適化するために、放射線照射に対する免疫応答に関する機序を明らかにするためのさらなる研究が必要である。