

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	藤本 由希枝
論文担当者	主査 木島 貴志
	副査 黒田 悦史
	副査 小山 英則
学位論文名	Significant association between high serum CCL5 levels and better disease-free survival of patients with early breast cancer (血清 CCL5 高値は早期乳がん患者の良好な無病生存期間と有意に相関する)
論文審査の結果の要旨	
<p>抗腫瘍免疫は、乳がん患者の予後に影響する可能性が示唆されている。CCL5 は T リンパ球などから産生されるケモカインであり、間葉系幹細胞や乳がん細胞から分泌され、がん免疫応答との関連が報告されている。一方、乳がん細胞における発現は、転移や増殖進展促進と関連することが報告されている。申請者らは CCL5 の早期乳がん患者の術後予後における意義を明らかにするため、本研究を行った。</p> <p>250 例の乳がん手術症例を対象として、術前化学療法前もしくは手術前の血清 CCL5 およびがん細胞における CCL5 の発現を検討した。血清 CCL5 はフローサイトメトリーで測定し、がん細胞中の CCL5 発現は免疫組織化学染色にて評価した。さらに、がん細胞と間質細胞をマイクロダイクセクションで分離し、それぞれの mRNA 発現量を公共データベースと比較した。</p> <p>血清 CCL5 高値群(カットオフ値 13.87ng/mL; n=192)は低値群(n=58)より、無病生存期間(DFS)(ハザード比 0.20, p<0.0001) および全生存期間(OS)(ハザード比 0.30, p=0.024) が有意に長く、多変量解析においても DFS 良好の唯一の独立した予測因子(p=0.0068)であった。一方、免疫組織化学染色によるがん細胞中の CCL5 高発現(カットオフ値 20%; n=71)は CCL5 低発現(n=89)より DFS が不良であった(p=0.0194)。OS については両者に差を認めなかった(p=0.1441)。血清とがん細胞中の CCL5 発現の間には相関が見られなかったが、がん組織における間質細胞中の CCL5 の mRNA 発現量は上昇しており、血清 CCL5 は間質由来と考えられた。以上より、がん細胞由来 CCL5 と間質細胞由来 CCL5 では異なる機能を有していることが明らかとなった。さらに、遺伝子ネットワーク解析の結果、CCL5 遺伝子の発現は <i>GNA11</i>, <i>GNB2</i>, <i>GNB4</i>, <i>GNG13</i>, <i>GNGT1</i>, <i>GRK6</i>, <i>SDC4</i>, <i>MYC</i> <i>MAX</i> 遺伝子の発現と関連が認められ、間質由来の CCL5 は多彩な機能を制御することで予後と相関する可能性が示唆された。</p> <p>本研究の成果は、術前の血清 CCL5 が早期乳がん患者の術後予後予測因子としての有用性を明らかにし、今後その機能解析によって CCL5 を介した新たな治療法の開発にも繋がるものと考えられる点で臨床的に有意義な研究であり、学位に値するものと判断した。</p>	