

学 位 論 文 要 旨

研究題目

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)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学 専攻 器官・代謝制御 系

乳腺内分泌外科 学 (指導教授 三好 康雄)

氏 名 藤本 由希枝

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。ケモカインの CCL5 (CC モチーフ型ケモカインリガンド 5) は T 細胞誘導因子であり、免疫応答など種々の機能を有しているものの、がんの増殖進展を促進することも報告されている。この研究では CCL5 の意義を明らかにするため、250 例の乳がん手術症例を対象として血清中の CCL5 ならびにがん細胞における CCL5 の発現を検討した。血清中の 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。

CCL5 高値群 (カットオフ値 13.87ng/mL; n=192) の無病生存期間 (DFS) は、低値群より良好であった (n=58; ハザード比 0.20; 95%信頼区間 0.10-0.39; $p < 0.0001$)。また、全生存期間 (OS) についても CCL5 高値群は低値群より良好であった ($p = 0.024$)。一方で、免疫組織化学染色によるがん細胞中の CCL5 高発現は、DFS の低下と関連していた (ハザード比; 2.68 95%信頼区間; 1.14-6.44 $p = 0.0246$)。血清中の CCL5 は、がん細胞中の CCL5 発現と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、血清中の CCL5 はがん細胞ではなく間質細胞由来であると考えられた。

がん細胞における CCL5 は予後不良と、一方間質由来と考えられる血清中の CCL5 は良好な予後と相関しており、CCL5 はがん細胞と間質細胞では異なる機能を有していることが明らかとなった。遺伝子ネットワーク解析の結果、CCL5 遺伝子の発現は *GNA11*, *GNB2*, *GNB4*, *GNG13*, *GNGT1*, *GRK6*, *SDC4*, *MYC* *MAX* 遺伝子の発現と関連が認められた。以上の結果より、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。血清中の CCL5 は、患者の予後予測に有用であり、機能解析によって新たな治療法の開発に繋がるものと考えられた。