

平成19年 1月

坂本照尚 学位論文審査要旨

主 査 村 脇 義 和
副主査 井 藤 久 雄
同 池 口 正 英

主論文

Interleukin-10 expression significantly correlates with minor CD8⁺ T-cell infiltration and high microvessel density in patients with gastric cancer

(胃癌患者におけるインターロイキン-10発現は腫瘍内CD8陽性T細胞の減少と微小血管増生に有意に相関する)

(著者：坂本照尚、齊藤博昭、建部 茂、辻谷俊一、尾崎充彦、井藤久雄、池口正英)

平成18年4月 International Journal of Cancer 118巻 1909頁～1914頁

学 位 論 文 要 旨

Interleukin-10 expression significantly correlates with minor CD8⁺ T-cell infiltration

and high microvessel density in patients with gastric cancer

(胃癌患者におけるインターロイキン-10発現は腫瘍内CD8陽性T細胞の減少と微小血管増生に有意に相関する)

担癌患者の免疫抑制状態が患者予後に関係していることはよく知られている。しかし、そのメカニズムの詳細は明らかではない。免疫抑制性サイトカインである Interleukin-10 (IL-10) はT細胞から分泌され、Th1系のサイトカインの分泌を抑制する。最近、非小細胞肺癌患者において、IL-10が有力な血管新生因子であることが報告された。また、IL-10はT細胞からのみならず腫瘍細胞からも分泌されていることも報告されている。胃癌組織においてもIL-10の発現が報告されているが、IL-10発現と腫瘍血管新生や免疫反応との関連に関する報告はない。本研究では、胃癌組織でのIL-10発現を免疫組織学的に評価し、臨床病理学的意義について検討した。さらに、IL-10発現と微小血管密度、腫瘍内CD8⁺T細胞浸潤、腫瘍血管新生や免疫反応に対する効果も検討した。

方 法

治癒切除術が施行された胃癌109例の切除標本を用いてストレプトアビジン- ビオチン (SAB) 法にて免疫染色を行った。IL-10発現同定には抗IL-10モノクローナル抗体を、血管内皮成長因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) 発現同定には抗VEGFポリクローナル抗体を、微小血管の同定には抗CD34モノクローナル抗体を、CD8⁺T細胞の同定には抗CD8⁺モノクローナル抗体を使用した。また、胃癌組織でのIL-10mRNAの発現をRT-PCR法を用いて評価した。

結 果

IL-10mRNA発現は正常胃粘膜組織では7例中2例に対し、胃癌組織では全てに発現していた。免疫染色では109例中52例 (47.7%) で発現陽性であり、腫瘍径、漿膜浸潤、リンパ節転移、リンパ管・静脈浸潤、進行度と有意な相関を認めた。IL-10発現陽性群での胃癌組織中のCD8⁺T細胞数はIL-10発現陰性群と比べ有意に減少していた。IL-10発現陽性群の腫瘍組織内

微小血管数は、発現陰性群と比較し有意に増加した。IL-10発現とVEGF発現を組み合わせ、微小血管数を検討すると、両方とも発現陰性、いずれか発現陽性、両方とも発現陽性の順で微小血管数は増加した。IL-10発現陽性群と発現陰性群の5年生存率は、それぞれ44.2%、85.9%で、IL-10発現陽性群の予後は有意に不良であった。Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析の結果、IL-10発現は組織深達度とともに独立した予後因子であった。IL-10発現とVEGF発現を組み合わせ、患者予後を検討すると、IL-10とVEGFが共に発現した例の5年生存率は他の群と比較し有意に低下していた。

考 察

正常の胃組織において7例中2例に、胃癌組織では全例にRT-PCRによってIL-10mRNAが発現していることが示された。両方の組織中にはIL-10を産生する免疫細胞が存在しているため、IL-10mRNAの発現はこの細胞からのものである可能性がある。腫瘍細胞でのIL-10発現を確認するために免疫染色を行った。IL-10は胃癌組織において、109例中52例（47.7%）で発現陽性であり、腫瘍径、漿膜浸潤、リンパ節転移、リンパ管・静脈浸潤、進行度において正の相関を認めた。また、IL-10発現陽性群は有意に予後不良であり、独立した予後因子となった。検索範囲では、今回の報告が胃癌においてIL-10が重要な予後因子であることを示した最初の報告である。IL-10の主な機能はT細胞のTh1サイトカインの分泌阻害である。さらに、免疫反応で重要な役割を担うCD8⁺T細胞のアポトーシスを誘導するとの報告もある。今回の検討で、IL-10発現陽性群での胃癌組織中のCD8⁺T細胞数はIL-10発現陰性群と比べ有意に減少していた。このことから、胃癌が担癌生体の免疫機構から回避するメカニズムを持つことが推測された。悪性腫瘍が増殖や転移に血管新生を必要することはよく知られ、これらの中でVEGFは腫瘍血管新生の主要な調節因子である。食道癌においてIL-10の発現がVEGF発現に関与しているとの報告がある。本研究において、IL-10発現と腫瘍血管密度には正の相関関係を認めたが、VEGF発現とIL-10発現の間では相関関係を認めなかった。このことから、IL-10による血管新生はVEGFに依存せず、独自に血管新生を促しているものと考えられた。IL-10とVEGF発現ともに陽性例では腫瘍血管密度が極めて高く、予後不良因子と考えられた。

結 論

胃癌においてIL-10発現が腫瘍進行度と予後予測に有用であり、また、胃癌の血管新生に関与している可能性が示唆された。また、CD8⁺T細胞を減少させることで免疫能を低下させる可能性も示された。