

高屋誠吾 学位論文審査要旨

主 査 村 脇 義 和
副主査 池 口 正 英
同 辻 谷 俊 一

主論文

Upregulation of immune checkpoint molecules, PD-1 and LAG-3, on CD4+ and CD8+ T cells after gastric cancer surgery

(胃癌術後患者においてCD4+ならびにCD8+T細胞における免疫チェックポイント分子であるPD-1ならびにLAG-3の発現は上昇している)

(著者：高屋誠吾、齊藤博昭、池口正英)

平成27年 Yonago Acta medica 掲載予定

参考論文

1. FNAで診断し得た高齢男性の膵尾部solid-pseudopapillary neoplasmの1例

(著者：高屋誠吾、花木武彦、渡邊浄司、徳安成郎、坂本照尚、奈賀卓司、若月俊郎、池口正英)

平成25年 消化器外科 36巻 1919頁～1925頁

学 位 論 文 要 旨

Upregulation of immune checkpoint molecules, PD-1 and LAG-3, on CD4+ and CD8+ T cells after gastric cancer surgery

(胃癌術後患者においてCD4+ならびにCD8+T細胞における免疫チェックポイント分子であるPD-1ならびにLAG-3の発現は上昇している)

手術により術後に細胞性免疫能が低下することは広く知られているが、その詳細なメカニズムは明らかではない。近年、細胞性免疫の主体を担うT細胞上に発現する分子のうち、lymphocyte activation gene 3 (LAG-3) やprogrammed cell death 1 (PD-1) が免疫のチェックポイントとして注目を浴びており、術後の細胞性免疫能低下に関与している可能性がある。そこで本研究では、胃癌手術患者の周術期におけるこれらの分子の発現を検討した。

方 法

鳥取大学医学部附属病院で胃切除術を施行された胃癌患者33名より、術前、術後1日目、術後3日目、術後7日目、術後1ヶ月目の各時点で末梢血採血を行った。Ficoll-Paque法により末梢血単核球を分離し、抗CD3抗体、抗CD4抗体、抗CD8抗体、抗PD-1抗体、抗LAG-3抗体を用いて染色し、Fluorescence-activated cell sorting (FACS) によりCD4+ならびにCD8+T細胞上のPD-1ならびにLAG-3の発現率を測定した。その他、白血球数、リンパ球数、CRPの変動についての検討を行った。

結 果

白血球数は術後1日目をピークに上昇し、術後7日目には術前同等まで低下した。CRPは術後3日目をピークに上昇し、以後は低下していた。しかしながらリンパ球数は術後1日目、3日目、7日目で有意に低下していた。CD4+T細胞上のPD-1発現率は術後1日目をピークに増加しており、術後3日目にも有意な上昇を認めた。またCD4+T細胞上のLAG-3発現率は術後1日目より術後7日目に向けて徐々に上昇し、特に術前と比較して術後3日目で有意差を認めた。CD8+T細胞上のPD-1発現率は術後1日目より有意に上昇し、術後7日目にピークに達していた。CD8+T細胞上のLAG-3発現は、術後7日目で有意に上昇していた。CD4+T細胞ならびにCD8+T細胞において、PD-1ならびにLAG-3発現率の間には有意な正の相関関係を認めた。

考 察

PD-1ならびにLAG-3はT細胞表面に発現する分子である。通常、抗原提示細胞上の抗原を含むMHCとT細胞上のTCRが結合することで抗原受容体刺激が生じ、細胞性免疫反応が発生する。この時にT細胞上にPD-1が発現していると、抗原提示細胞上のPD-1のリガンドであるPD-L1もしくはPD-L2と結合し、抗原受容体刺激を抑制し、T細胞の機能が低下する。またLAG-3は、PD-1による抗原受容体刺激の抑制をさらに支持することで、T細胞機能をより一層低下させる。実際にPD-1が発現しているCD4+T細胞ならびにCD8+T細胞のインターフェロン γ 産生能が低下していることは、当教室にてこれまでの一連の研究の中で確認し、発表している。

胃癌術後1日目から7日目にかけてはリンパ球数が減少しており、細胞性免疫能が低下している状態と考えられた。またCD4+T細胞ならびにCD8+T細胞上のPD-1ならびにLAG-3の発現は上昇しており、これらT細胞の機能が抑制された状態であると考えられた。つまり胃癌術後において、細胞性免疫の主体であるT細胞は、数の減少および機能の抑制という2つの側面により、細胞性免疫能低下に陥っていることが示唆された。

細胞性免疫が低下することが癌の進行・再発に関与しているという報告がある。胃癌手術の際、術前に指摘しえなかった微小残存病変が存在した場合、術後の細胞性免疫能が低下している時期にこれらの病変が増大し、術後再発の一因となっている可能性がある。現在、Stage2・3の胃癌患者においては、根治手術後に補助化学療法を行うことが推奨されているが、多くの場合は術後1ヶ月頃から開始されている。しかしながらそれまでの期間こそ細胞性免疫能が低下し、微小残存病変が増大する好機のある時期であると考えられる。そのため術後の細胞性免疫能低下を制御することが出来れば、術後再発の減少につながることを期待される。PD-1やLAG-3に対する抗体療法（抗PD-1抗体、抗LAG-3抗体）が新たな治療戦略として考えられるが、その有効性の確立には更なる検証が必要であり、今後の課題と考える。

結 論

胃癌術後患者の末梢血中のCD4+T細胞ならびにCD8+T細胞上では、PD-1ならびにLAG-3の発現率が上昇しており、胃癌術後の細胞性免疫能低下にこれら分子の発現が関与している可能性が示唆された。