

令和 2年 2月

村上裕樹 学位論文審査要旨

主査 梅北善久
副査 磯本一
同 藤原義之

主論文

Increased regulatory B cells are involved in immune evasion in patients with gastric cancer

(制御性B細胞の増加は、胃癌患者の免疫回避に関与している)

(著者：村上裕樹、齊藤博昭、清水翔太、河野友輔、宍戸裕二、宮谷幸造、松永知之、
福本陽二、蘆田啓吾、坂部友彦、中山祐二、藤原義之)

令和元年 Scientific Reports DOI:10.1038/s41598-019-49581-4a

参考論文

1. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio as a prognostic indicator in patients with unresectable gastric cancer

(切除不能胃癌患者における予後指標としての好中球リンパ球比)

(著者：村上裕樹、齊藤博昭、清水翔太、河野友輔、宍戸裕二、宮谷幸造、松永知之、
福本陽二、藤原義之)

令和元年 Anticancer Research 39巻 2583頁～2589頁

学位論文要旨

Increased regulatory B cells are involved in immune evasion in patients with gastric cancer

(制御性B細胞の増加は、胃癌患者の免疫回避に関与している)

近年、インターロイキン10 (IL-10) などの抑制性サイトカインを産生し、免疫抑制機能を有したB細胞集団が発見され、制御性B細胞と呼ばれている。しかしながら、胃癌における癌免疫での役割については、十分に解明されていない。

方法

胃癌患者の末梢血、正常胃粘膜、および胃癌組織における制御性B細胞の頻度を、フローサイトメーターを用いて検討した。CD24^{high}CD27⁺B細胞をソーティングにて分離し、CD4⁺T細胞に対する免疫抑制機能の検討を行った。鳥取大学医学部附属病院で胃癌に対して胃切除術を施行した59例を対象に、二重免疫染色にてCD19およびIL10の発現を調べ、予後との関連を検討した。

結果

末梢血での検討では、制御性B細胞は、胃癌患者において健常成人と比較して有意に増加していた ($p=0.0023$)。また、術後には術前と比較し、有意に頻度が低下していた ($p<0.0001$)。制御性B細胞は、B細胞の中でもCD19⁺CD24^{high}CD27⁺の集団に高頻度で認められた ($p<0.0001$)。組織での検討では、癌組織中における制御性B細胞の出現頻度は、正常胃粘膜及び末梢血と比較して有意に高かった ($p<0.0001$)。CD24^{high}CD27⁺B細胞は、CD4⁺T細胞の増殖能を抑制し、インターフェロン γ の産生を有意に低下させた ($p=0.009$)。免疫組織化学による予後の検討では、制御性B細胞高値群 ($\geq 19.35\%$) は、低値群 ($<19.35\%$) に比較して有意に予後不良であった (13.3% vs 65.4% , $p<0.0001$)。多変量解析では、リンパ節転移に加えて制御性B細胞高値が独立した予後予測因子であった。

考察

腫瘍免疫において、制御性T細胞やmyeloid-derived suppressor cell (MDSC) などの抑制性免疫担当細胞が増加することが知られているが、本研究では、胃癌においてIL-10を産

生ずる制御性B細胞が癌の免疫寛容と関連することが示唆された。制御性B細胞は胃癌組織中に有意に増加しており、何らかの腫瘍因子により誘導されていると考えられた。免疫染色では、胃癌組織中に制御性B細胞の頻度が多い症例ほど予後不良であった。これらのことから、PD-1のように制御性B細胞に特異的な分子を標的とすることにより、新たな免疫治療の一つとなる可能性がある。

結 論

制御性B細胞は、胃癌の免疫応答において重要な役割を果たしている可能性が示唆された。