

平成24年2月

# 黒田博彦 学位論文審査要旨

主 査 林 一 彦  
副主査 村 脇 義 和  
同 池 口 正 英

## 主論文

Decreased number and reduced NKG2D expression of V $\delta$ 1  $\gamma\delta$  T cells are involved in the impaired function of V $\delta$ 1  $\gamma\delta$  T cells in the tissue of gastric cancer

(胃癌組織におけるV $\delta$ 1  $\gamma\delta$ Tリンパ球数減少とNKG2D発現低下はV $\delta$ 1  $\gamma\delta$ Tリンパ球の機能低下  
に關与する)

(著者：黒田博彦、齊藤博昭、池口正英)

平成24年 Gastric Cancer 掲載予定

# 学 位 論 文 要 旨

Decreased number and reduced NKG2D expression of V $\delta$ 1  $\gamma\delta$  T cells are involved in the impaired function of V $\delta$ 1  $\gamma\delta$  T cells in the tissue of gastric cancer

(胃癌組織におけるV $\delta$ 1  $\gamma\delta$ Tリンパ球数減少とNKG2D発現低下はV $\delta$ 1  $\gamma\delta$ Tリンパ球の機能低下に關与する)

T細胞は抗原を認識するT細胞受容体(TCR)によって2つのサブタイプにわけられる。多くのT細胞は $\alpha\beta$ 鎖を持っており $\alpha\beta$ T細胞といわれ、これらはCD4T細胞やCD8T細胞などにさらに細分化される。もう一方が $\gamma\delta$ 鎖を持つ $\gamma\delta$ T細胞で、末梢血ではTリンパ球中の2-5%を占めるのみであるが、腸管上皮などではT細胞の大部分を構成しているとされている。 $\gamma\delta$ T細胞も $\gamma$ 鎖や $\delta$ 鎖の種類によりさらに細分化される。健常人の血液中に存在する $\gamma\delta$ T細胞の多くはV $\delta$ 2鎖やV $\gamma$ 9鎖を発現しており、 $\gamma\delta$ Tリンパ球の50~90%以上を占めている。対照的に腸管上皮内の $\gamma\delta$ Tリンパ球の多くはV $\delta$ 1鎖を発現している。 $\alpha\beta$ T細胞と $\gamma\delta$ T細胞には免疫機能に関しては大きな差はなく、活性化 $\gamma\delta$ Tリンパ球は標的細胞に対する強い細胞傷害活性と様々なサイトカインを産生する。一方で $\gamma\delta$ T細胞と $\alpha\beta$ T細胞が認識する抗原は異なることがこれまでに報告されており、 $\gamma\delta$ T細胞は局所における抗腫瘍免疫において重要な役割を担っていると考えられている。

担癌患者ではCD8T細胞、NK細胞、樹状細胞のような免疫担当細胞の機能低下がこれまでに報告されており、この免疫能低下が腫瘍の進展に大きく関与していると考えられている。このメカニズムは「免疫逃避機構」と呼ばれている。一方で担癌患者において腫瘍免疫の中核をなすと考えられている $\gamma\delta$ T細胞の機能はこれまでのところ明らかではない。そこで今回の研究では、胃癌患者における免疫逃避機構の詳細を検討することを目的に、末梢血、正常胃粘膜、癌組織において $\gamma\delta$ T細胞の頻度や機能を検討した。また $\gamma\delta$ T細胞が活性化されるために重要な免疫レセプターであるNKG2D発現も検討した。

## 方 法

教室で胃癌と診断され治療を受けた47人(男性37人、女性10人)を対象として末梢血、正常胃粘膜、癌組織における $\gamma\delta$ Tリンパ球の頻度、IFN- $\gamma$ 産生やNKG2D発現をフローサイトメーターを用いて検討した。対照として健常成人23人(男性16人と女性7人)の検討も行った。

## 結 果

末梢血中の $\gamma\delta$ T細胞では、 $V\gamma 9\gamma\delta$ Tリンパ球は健常者と比較して癌患者で有意に低く、さらに $V\delta 2\gamma\delta$ Tリンパ球でも同様の傾向が認められた。

$\gamma\delta$ T細胞は胃癌組織、正常胃粘膜ではTリンパ球の大部分を占めており、その中でも $V\delta 1\gamma\delta$ Tリンパ球が主要なサブタイプであった。 $V\delta 1\gamma\delta$ Tリンパ球頻度は正常胃粘膜と比較して胃癌組織において有意に低値であった。一方で $V\delta 2\gamma\delta$ Tリンパ球頻度や $V\gamma 9\gamma\delta$ Tリンパ球頻度では有意差を認めなかった。また胃癌組織における $V\delta 1\gamma\delta$ Tリンパ球頻度は進行度と有意な関連は認めなかった。

末梢血中の $V\delta 1\gamma\delta$ Tリンパ球のIFN- $\gamma$ 産生は、健常者と胃癌患者で有意差を認めなかった。一方で胃癌組織中の $V\delta 1\gamma\delta$ Tリンパ球は、正常組織中の $V\delta 1\gamma\delta$ Tリンパ球と比較してIFN- $\gamma$ 産生が有意に低値であった。

$V\delta 1\gamma\delta$ Tリンパ球のNKG2D発現は正常胃粘膜と比較して胃癌組織で有意に低下していた。また胃癌組織中の $V\delta 1\gamma\delta$ Tリンパ球のNKG2D発現とIFN- $\gamma$ 産生との間に有意な正の相関関係が認められた。

## 考 察

今回の研究で、末梢血中では $\gamma\delta$ T細胞はT細胞のわずかな割合を占めるのみであったが、胃癌組織、正常胃粘膜では大部分を占めており、その中でも $V\delta 1\gamma\delta$ Tリンパ球が主要なサブタイプであることが明らかとなった。また正常胃粘膜と比較し胃癌組織において有意に $V\delta 1\gamma\delta$ Tリンパ球の頻度が減少し、さらに $V\delta 1\gamma\delta$ Tリンパ球のIFN- $\gamma$ 産生能が有意に低下していた。これらのことから胃癌組織において $V\delta 1\gamma\delta$ Tリンパ球の機能低下が誘導されている可能性が示唆された。一方で胃癌組織中の $V\delta 1\gamma\delta$ Tリンパ球頻度は腫瘍の進行度と関連しなかったことから、 $V\delta 1\gamma\delta$ Tリンパ球の機能低下は早期癌の段階からすでに誘導されているものと考えられた。さらに今回の研究では、胃癌組織の $V\delta 1\gamma\delta$ Tリンパ球のNKG2D発現が健常組織のものと比較して有意に低下していた。NKG2Dは $\gamma\delta$ T細胞が活性化される際に非常に有用な役割を担う免疫レセプターであり、実際に、今回の検討でも胃癌組織中の $V\delta 1\gamma\delta$ Tリンパ球のIFN- $\gamma$ 産生とNKG2D発現の間には有意な正の相関関係が認められた。これらのことから、胃癌組織中の $V\delta 1\gamma\delta$ Tリンパ球の機能低下にNKG2D発現低下が関与しており、これが胃癌における免疫逃避機構のひとつの重要なメカニズムである可能性が示唆された。

## 結 論

胃癌組織において、Tリンパ球の主要なサブタイプである $V\delta 1\gamma\delta$ Tリンパ球の頻度が減少す

るとともに機能が低下していることが明らかとなった。また、この機能低下にV $\delta$ 1 $\gamma$  $\delta$ Tリンパ球のNKG2D発現低下が関与している可能性が示唆された。