

平成24年2月

# 荒井陽介 学位論文審査要旨

主査 村脇義和  
副主査 林一彦  
同 池口正英

## 主論文

Upregulation of TIM-3 and PD-1 on CD4+ and CD8+ T cells associated with dysfunction of cell-mediated immunity after colorectal cancer operation

(PD-1/TIM-3発現から見た大腸癌術後の細胞性免疫能低下のメカニズム)

(著者：荒井陽介、齋藤博昭、池口正英)

平成24年 Yonago Acta medica 掲載予定

# 学 位 論 文 要 旨

Upregulation of TIM-3 and PD-1 on CD4+ and CD8+ T cells associated with dysfunction of cell-mediated immunity after colorectal cancer operation

(PD-1/TIM-3発現から見た大腸癌術後の細胞性免疫能低下のメカニズム)

手術侵襲により術後に細胞性免疫能が低下することは良く知られている。細胞性免疫は癌免疫において中核をなすため、術後に血中や腹腔内に遺残癌細胞が存在した場合、細胞性免疫能の低下により再発の危険性が高まる。一方で術後の細胞性免疫能の低下に関する詳細なメカニズムは明らかではない。最近AIDSなどの慢性ウイルス性感染症に伴う細胞性免疫能低下にリンパ球の膜タンパクであるprogrammed cell death 1 (PD-1) やT-cell immunoglobulin domain and mucin domain 3 (TIM-3) が関与することが報告されている。そこで、手術侵襲による細胞性免疫能低下の詳細なメカニズムを検討することを目的にリンパ球におけるPD-1やTIM-3発現を検討した。

## 方 法

教室で大腸癌にて手術を施行した症例から術前、術後1日目、3日目、7日目、1ヶ月後と計5回の採血を行い、白血球数、好中球数、総リンパ球数、CD4Tリンパ球数、CD8Tリンパ球数、CRPを測定した。さらにCD4Tリンパ球およびCD8Tリンパ球におけるPD-1とTIM-3の発現をフローサイトメーターを用いて検討した。またリンパ球の機能を比較することを目的にPD-1やTIM-3発現をもとにリンパ球をソーティングしIFN- $\gamma$ の産生能を比較した。

## 結 果

白血球数および好中球数は術後1日目に最大となり、その後徐々に術前のレベルに低下していった。CRPは術後1日目、3日目、7日目において術前よりも有意に高値を示した。一方でリンパ球総数、CD4Tリンパ球数、CD8Tリンパ球数は術後1日目に最低値となり、その後徐々に術前と同様の数値にまで回復した。PD-1発現はCD4、CD8Tリンパ球ともに術後に有意に上昇し、その後に低下した。TIM-3発現もCD4、CD8Tリンパ球ともに術後に有意に上昇し、その後に低下した。PD-1およびTIM-3を発現したCD4、CD8Tリンパ球は発現していないリンパ球と比較してIFN- $\gamma$ の分泌能が有意に低下していた。

## 考 察

周術期には手術侵襲に対して複雑な生体反応が誘導される。これらの反応は手術侵襲に対して生体の恒常性を保つために重要な反応であるが、手術侵襲によって誘導された細胞性免疫能の低下は、術後の感染症発症の危険性を高めたり、癌の再発の可能性を高める可能性がある。これまでに行われた術後細胞性免疫能の評価は、免疫担当細胞の数の比較や血中サイトカインの測定などであり、その詳細なメカニズムはこれまでのところ明らかではない。

本研究においては慢性ウイルス性疾患による細胞性免疫能低下との関連が最近報告されているリンパ球の膜タンパクであるPD-1およびTIM-3発現を大腸癌患者を対象として測定した。その結果、術後にCD4TおよびCD8Tリンパ球においてPD-1あるいはTIM-3発現が有意に増加していることが確認された。さらに、これらの膜タンパクを発現しているTリンパ球はIFN- $\gamma$ の産生能が有意に低下していた。これらのことから大腸癌術後の細胞性免疫能低下にリンパ球のPD-1やTIM-3発現が関与している可能性が示唆された。

消化器癌とくに大腸癌患者の外科治療は低侵襲性を考慮して、従来の開腹手術ではなく腹腔鏡手術が多く行われている。本研究では予備的な結果ではあるが、開腹手術と腹腔鏡手術を行った大腸癌患者のリンパ球のPD-1あるいはTIM-3発現を検討しており、腹腔鏡手術患者においてリンパ球のPD-1あるいはTIM-3発現が低値であることを確認している。これは腹腔鏡手術の低侵襲性を示す非常に貴重なデータであると考えており、今後さらに検討を加えていく予定である。

一方、今回の検討により術後の細胞性免疫能低下にリンパ球のPD-1あるいはTIM-3発現が関与していることが示唆されたが、これらを制御することができれば術後の細胞性免疫能低下を抑制し、結果として術後再発を低下させる可能性がある。この点に関しても今後さらなる検討を行っていきたい。

## 結 論

大腸癌術後に血中リンパ球のPD-1およびTIM-3発現の上昇が認められ、これらのリンパ球はIFN- $\gamma$ の分泌能が有意に低下していた。したがってPD-1およびTIM-3が大腸癌術後の手術侵襲による細胞性免疫能低下に関与している可能性が示唆された。