

平成23年2月

松永知之 学位論文審査要旨

主査 紀川純三
副主査 村脇義和
同 池口正英

主論文

Increased B7-H1 and B7-H4 expressions on circulating monocytes and tumor-associated macrophages are involved in immune evasion in patients with gastric cancer

(胃癌において単球やマクロファージのB7-H1, B7-H4の発現上昇は、免疫逃避に関与する)

(著者：松永知之、齊藤博昭、池口正英)

平成23年 Yonago Acta medica 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

Increased B7-H1 and B7-H4 expressions on circulating monocytes and tumor-associated macrophages are involved in immune evasion in patients with gastric cancer

(胃癌において単球やマクロファージのB7-H1, B7-H4の発現上昇は、免疫逃避に関与する)

腫瘍組織には様々な免疫担当細胞が浸潤しているが、多くの場合腫瘍排除につながるような有効な免疫は誘導されない。これは腫瘍による免疫逃避機構によるものと考えられるが、その詳細は明らかではない。

抗原提示細胞はB7.1やB7.2などの共刺激因子を発現し、それぞれリガンドからの刺激を受けて免疫細胞を活性化させる。近年、マクロファージが発現するB7-H1、B7-H4は免疫機能を抑制することが明らかとなった。胃癌における免疫逃避機構はいまだ明らかではない。腫瘍局所に浸潤するマクロファージにおけるB7-H1、B7-H4の発現を検討し、その機能を解析することにより、胃癌の腫瘍局所における免疫状態の一端を明らかにする。

方 法

胃癌患者において、末梢血と胃癌組織に浸潤するマクロファージを分離し、B7-H1、B7-H4の発現頻度を検討した。また、胃癌患者において根治手術前後のB7-H4の発現を検討した。また、末梢血と胃癌組織において、B7-H4とHLA-DRとの関連を検討した。

また、免疫抑制を検討するために、末梢血よりB7-H4陽性と陰性の単球を分離し、CFSEで染色したリンパ球をrecombinant CD3にて刺激し、それぞれ共培養した。

B7-H4の発現を検討するために、末梢血より分離した単球を胃癌細胞株と共培養した。

結 果

胃癌患者では健常人に比べて、末梢血単球や組織におけるマクロファージにおいて、B7-H1、B7-H4の発現が有意に高値であり、B7-H1とB7-H4には有意な相関関係が認められた。また、B7-H4とHLA-DRには有意な相関関係が認められた。胃癌患者において、根治手術後患者では、B7-H4の発現は有意に低下していた。B7-H4陽性の単球とリンパ球を共培養したところ、B7-H4陽性ではB7-H4陰性に比べリンパ球の増殖が抑制されており、CD4T細胞のIFN- γ 産生を抑制した。

単球を胃癌細胞株の培養液や、胃癌患者血清または腹水と共培養したところ、B7-H4の発

現は認められなかった。胃癌細胞株と共培養したところ、B7-H4の発現が認められた。

考 察

胃癌患者では健常人に比べ末梢血単球において有意にB7-H4発現が高く、胃癌組織へ浸潤するマクロファージはB7-H4をより高く発現していた。また、B7-H4発現は深達度・脈管侵襲・リンパ管侵襲と密接に関与していた。さらに、B7-H4陽性細胞はCD4陽性T細胞の増殖抑制・IFN- γ の低下をきたすなどの免疫抑制機能を持つことから、B7-H4陽性単球やマクロファージは免疫逃避機構に関与していると考えられた。

B7-H4発現には液性因子（IL-6、IL-10、TNF- α など）や制御性T細胞が関与しているとの報告があり、胃癌において液性因子によるB7-H4の発現や制御性T細胞との関連を検討したが、明らかな発現の上昇や関連は認められなかった。

胃癌細胞株との共培養により、B7-H4の発現上昇が認められたことから、胃癌細胞自体が単球やマクロファージのB7-H4を上昇させ、HLA-DRとの関連からもより活性化させた状態とし、免疫抑制に働いていることが考えられた。

B7-H1は胃癌患者では健常人よりも有意に高値であり、またB7-H4と有意に相関しており、免疫抑制に関与している可能性が示唆された。

これらの現象は、胃癌で免疫抑制に関与する主なメカニズムである可能性があり、B7-H1、B7-H4を標的とすることで新たな治療の解明への可能性が考えられた。

結 論

胃癌患者では健常人に比べ、末梢血においてB7-H1、B7-H4陽性の単球が上昇しており、胃癌組織に浸潤するマクロファージのB7-H1、B7-H4発現はより高値であった。胃癌術後では、末梢血単球におけるB7-H4の発現の回復が認められた。B7-H4を発現するマクロファージは腫瘍局所において免疫抑制に関わっており、B7-H4は癌細胞の直接刺激により発現すると考えられた。

胃癌におけるB7-H1、B7-H4の上昇は、免疫抑制に関与する主なメカニズムである可能性があり、B7-H1、B7-H4を標的とすることで新たな治療の解明への可能性が考えられた。