

平成20年2月

尾崎知博 学位論文審査要旨

主 査 清 水 英 治
副主査 岡 崎 俊 朗
同 池 口 正 英

主論文

Decreased NKG2D expression on CD8⁺ T cell is involved in immune evasion in patients with gastric cancer

(CD8⁺ Tリンパ球のNKG2D発現低下は胃癌患者における免疫逃避に関与する)

(著者：尾崎知博、斎藤博昭、吉川聡明、松本幸子、建部茂、辻谷俊一、池口正英)

平成19年1月 Clinical Cancer Research 13巻 382頁～387頁

学 位 論 文 要 旨

Decreased NKG2D expression on CD8⁺ T cell is involved in immune evasion in patients with gastric cancer

(CD8⁺ Tリンパ球のNKG2D発現低下は胃癌患者における免疫逃避に関与する)

目 的

癌細胞は様々な方法を駆使して宿主の免疫から逃避しているが、その詳細なメカニズムは明らかではない。NKG2DはNK細胞やCD8⁺ Tリンパ球などに発現している免疫レセプターで、リガンドであるMICA/Bによる刺激により、これらの免疫細胞は活性化され免疫反応が誘導される。最近、担癌患者においてNK細胞やCD8⁺ Tリンパ球のNKG2D発現低下が報告されており、癌による免疫逃避機構との関連が示唆されている。そこで今回、胃癌患者における免疫逃避メカニズムの一端を解明することを目的にCD8⁺ Tリンパ球のNKG2D発現を検討した。

対象と方法

対象は鳥取大学医学部附属病院で胃切除を施行した胃癌患者37名および健常成人22名で、末梢血や摘出した癌組織中のCD8⁺ Tリンパ球のNKG2D発現をフローサイトメトリーにて解析した。胃癌患者に関しては術前および術後1~2ヶ月後に採血を行い、末梢血CD8⁺ Tリンパ球のNKG2D発現の変化を観察した。また、末梢血CD8⁺ Tリンパ球のIFN- γ 産生を細胞内染色法にて同定しフローサイトメトリーにて測定した。さらに、NKG2D発現低下への関与がこれまでに報告されている血中可溶性MICAをELISA法にて測定した。最後にCD8⁺ Tリンパ球のNKG2D発現低下のメカニズムを解析することを目的として胃癌細胞株 (MKN45、TMK1) とCD8⁺ Tリンパ球との培養実験を行った。

結果と考察

胃癌患者の末梢血 CD8⁺ T リンパ球の NKG2D 発現は IFN- γ 発現と相関しており ($r=0.68$; $P=0.007$)、NKG2D 発現が CD8⁺ T リンパ球の機能を規定する一因子であることが明らかとなった。胃癌患者の末梢血 CD8⁺ T リンパ球の NKG2D 発現は、健常成人と比較して有意に低値であった ($65.1\pm 15.4\%$ vs $77.0\pm 12.4\%$; $P=0.0049$)。さらに NKG2D 発現は進行癌症例

($P=0.012$)、未分化癌症例 ($P=0.021$) および stageIV 症例 ($P<0.0001$) で有意に低値であった。血中可溶性 MICA 濃度は胃癌患者と健常成人との間に差は認められなかった。胃癌患者の末梢血リンパ球を AB 血清添加培地で 24 時間培養すると $CD8^+$ T リンパ球の NKG2D 発現の上昇が認められた。根治手術が施行された症例に対して、術前・後で末梢血 $CD8^+$ T リンパ球の NKG2D 発現を比較したところ術後で有意に NKG2D 発現の上昇が認められた ($84.0\pm 7.9\%$ vs $68.8\pm 12.4\%$; $P=0.0049$)。切除標本では癌組織中の $CD8^+$ T リンパ球の NKG2D 発現は末梢血に比較して有意に低値であった。($51.8\pm 27.4\%$ vs $70.4\pm 12.4\%$; $P=0.046$) 胃癌細胞株と $CD8^+$ T リンパ球の培養により NKG2D 発現低下が認められ、この発現低下は癌細胞表面に発現する MICA 発現の強度と相関していた。一方で半透過性膜を用いて胃癌細胞株と $CD8^+$ T リンパ球の接触を阻害すると NKG2D 発現低下は認められなかった。さらに胃癌細胞株との混合培養下に抗 MICA 抗体を加えることにより $CD8^+$ T リンパ球の NKG2D 発現低下は阻害された。このことから $CD8^+$ T リンパ球の NKG2D 発現低下は腫瘍細胞との直接的な接触が必要であり、腫瘍細胞に発現している MICA が強く関与している可能性が示唆された。

結 論

胃癌患者の $CD8^+$ T リンパ球の NKG2D 発現は癌の進行とともに低下しており、癌による免疫逃避機構との関連が示唆された。この $CD8^+$ T リンパ球の NKG2D 発現低下は可逆的であり、その低下には腫瘍細胞が発現する MICA との持続的な接触が関与している可能性が示唆された。