

山田敬教 学位論文審査要旨

主 査 村 脇 義 和
副主査 清 水 英 治
同 池 口 正 英

主論文

Prevalence and clinical relevance of Th17 cells in patients with gastric cancer

(胃癌患者におけるTh17細胞頻度と臨床的関連)

(著者：山田敬教、齊藤博昭、池口正英)

平成24年 Journal of Surgical Research 178巻 685頁～691頁

参考論文

1. Prognostic significance of the ratio between metastatic and dissected lymph nodes(n ratio) in patients with advanced gastric cancer

(進行胃癌患者における転移リンパ節-郭清リンパ節比(n比)の予後的意義)

(著者：齊藤博昭、福本陽二、尾崎知博、山田敬教、福田健治、建部茂、辻谷俊一、池口正英)

平成20年 Journal of Surgical Oncology 97巻 132頁～135頁

2. 原発性肝癌術後7年目に診断した孤発性横隔膜再発の1切除例

(著者：山田敬教、岩本明美、遠藤財範、廣岡保明、池口正英)

平成21年 日本消化器外科学会雑誌 42巻 1484頁～1489頁

3. 術前に虫垂粘液嚢腫と診断し、腹腔鏡下虫垂切除術を施行した虫垂仮性憩室の1例

(著者：山田敬教、山本聖一郎、藤田伸、赤須孝之、石黒成治、森谷亘皓)

平成19年 日本大腸肛門病学会雑誌 60巻 161頁～166頁

学 位 論 文 要 旨

Prevalence and clinical relevance of Th17 cells in patients with gastric cancer

(胃癌患者におけるTh17細胞頻度と臨床的関連)

慢性炎症が癌の発生や進展に重要な役割を果たし、腫瘍局所での炎症形成に腫瘍組織へ浸潤する様々な免疫担当細胞が関与している。特に、CD4 Tリンパ球は抗腫瘍免疫反応を誘導、維持する上で中心的な役割を果たしているが、この細胞には細胞性免疫に関与するTh1細胞と、液性免疫に関与するTh2細胞の2種類のサブタイプが存在すると考えられてきた。最近、炎症性サイトカインであるIL-17を産生するTh17細胞の存在が明らかとなり、Th17細胞が発癌や癌の進展に関与している可能性も推測されている。胃癌患者でのTh17細胞に関する検討は今まで行われていない。本研究は、胃癌患者におけるTh17細胞とIL-17の臨床的意義を検討する目的で行った。

方 法

鳥取大学医学部附属病院で胃癌と診断された患者30名と健常者12名を対象とした。末梢血30 mlを採血し比重遠心法で分離し、末梢血単核細胞を得た。腫瘍浸潤リンパ球は、新鮮切除標本の腫瘍組織および正常組織を細切し、コラゲナーゼDで処理後、メッシュフィルターで濾過分離した。分析にはフローサイトメーターを用いた。細胞内サイトカイン解析では、分離した細胞をLeukocyte Activation Cocktailで刺激し、刺激開始2時間後にGolgi-stopを添加後、4時間培養して解析を行った。また、抗体の細胞内への透過性を得るためにBD Cytotfix/Cytoperm溶液を添加した。血清IL-17濃度は、ELISAキットで測定した。2群間検定は、pairedまたはunpaired t検定を用いた。生存曲線はKaplan-Meier法を用いて作成、予後の差はログランク検定を用いた。多変量解析には、Cox比例ハザードモデルを用いた。

結 果

胃癌患者の血中Th17細胞出現頻度は、健常者と差がなかった ($p=0.44$)。同様に、Th17細胞出現頻度と深達度 ($p=0.42$) やリンパ節転移 ($p=0.81$) との間に有意差はなかった。また、胃癌患者手術前後の血中Th17細胞出現頻度も差はなかった ($p=0.16$)。一方、Th17細胞は末梢血と比較して有意に胃癌組織中に多く (胃癌組織 $20.7 \pm 13.0\%$ 、末梢血 $0.34 \pm 0.24\%$)

($p=0.0002$)、正常胃組織よりも胃癌組織中に多かった(胃癌組織 $20.7\pm 13.0\%$ 、正常胃組織 $12.0\pm 4.9\%$) ($p=0.027$)。末梢血と癌組織でCD4 Tリンパ球のサブセット解析を行った結果、胃癌組織ではTh1細胞および制御性Tリンパ球(Treg細胞)の出現頻度が末梢血に比べて有意に高率だった。CD4 Tリンパ球の各サブセットの末梢血および腫瘍組織での比率は、末梢血においてTh1とTreg細胞が多かった。一方で胃癌組織においては、Th17細胞が最も優位だった。血中IL-17濃度は、健常者(0.16 ± 0.19 pg/ml)に比べ、胃癌患者(0.6 ± 0.67 pg/ml)で高値であった($p=0.0032$)。根治術を受けた85例の患者において、IL-17高値群は低値群と比較して有意に予後不良であり($p=0.0075$)、多変量解析においてIL-17濃度はリンパ節転移とともに独立した予後因子であった。

考 察

本研究で、Th17細胞は胃癌組織に高頻度に存在し、CD4 Tリンパ球の最も優位なサブセットであることが判明した。このことは、腫瘍の微小環境において、Th17細胞が増加し、CD4 Tリンパ球サブセットでの比率がTh17細胞優位になることを示している。Th17細胞が胃癌組織で増加する機構は不明であるが、腫瘍細胞や腫瘍由来の線維芽細胞が分泌するサイトカインの関与も報告されており、今後の検討が必要である。Th17細胞の機能はIL-17産生であり、胃癌患者においてIL-17を測定すると健常者と比較して有意に高値であった。更に予後との関連を検討すると、IL-17高値群の予後は低値群と比較して有意に不良であった。IL-17は腫瘍細胞の増殖や血管新生に関与することが報告されていることから、これらの機能が予後不良という今回の結果と関連すると考えられた。

結 論

胃癌組織においてTh17細胞が増加し、産生するIL-17が腫瘍の進展に関与する可能性が強く示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、胃癌患者の新鮮切除標本および末梢血、また健常者の末梢血を用いて、胃癌患者におけるTh17細胞とその細胞が産生するIL-17の臨床的意義を検討したものである。その結果、Th17細胞は胃癌組織に高頻度に存在し、CD4 Tリンパ球の最も優位なサブセットであること、また末梢血中のIL-17濃度は健常者よりも胃癌患者において有意に高値であることが判明した。更に予後との関連の検討では、胃癌患者におけるIL-17高値群の予後は低値群と比較して有意に不良であり、多変量解析ではIL-17濃度はリンパ節転移とともに独立した予後因子であることが判明した。本研究の内容は、消化器外科学の分野でTh17細胞やその細胞によって産生されるIL-17が胃癌の進展に関与していることを強く示唆するものであり、明らかに学術水準を高めたと認める。