

# 学位論文要約

An increased number of PD-1+ and Tim-3+ CD8+ T cells is involved in immune evasion in gastric cancer

(胃癌の免疫逃避にはPD-1およびTim-3発現陽性CD8T細胞の増加が関連している)

(著者：高野周一、齊藤博昭、池口正英)

平成28年 Surgery Today DOI:10.1007/s00595-016-1305-9

担癌患者において、細胞性免疫能が低下していることは以前から知られているが、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。近年、リンパ球に発現する免疫チェックポイント分子発現の上昇が、慢性ウイルス感染症に見られる細胞性免疫能低下に関与することが報告されており、同様の機序が担癌患者の細胞性免疫能低下に関与している可能性が推定されているが、消化器癌においてはこれまでのところ明らかでなかった。そこで本研究では、CD8Tリンパ球における免疫チェックポイント分子Programmed cell death 1 (PD-1)およびT cell immunoglobulin-3 (Tim-3)発現と胃癌患者の細胞性免疫能低下との関連を検討した。

## 方法

胃癌にて手術を施行した患者の末梢血、癌組織、非癌部組織から採取したCD8Tリンパ球と対照として健常成人の末梢血から採取したCD8Tリンパ球を用いて、PD-1およびTim-3発現をフローサイトメーターにて検討した。

さらに、胃癌患者の末梢血から採取したCD8Tリンパ球を用いて、PD-1とTim-3発現をもとにソーティングを行い、抗CD3抗体を用いて刺激を行った後、IFN- $\gamma$ 産生をELISA法にて測定し、PD-1およびTim-3発現とリンパ球の機能低下との相関を検討した。

## 結果

胃癌患者では対照群に比べ、末梢血中のPD-1発現陽性CD8Tリンパ球およびTim-3発現陽性CD8Tリンパ球が有意に増加していた。また、胃癌組織中では末梢血中に比べて、PD-1発現陽性CD8Tリンパ球およびTim-3発現陽性CD8Tリンパ球が有意に増加していた。

PD-1およびTim-3発現が共に陽性のCD8Tリンパ球は、PD-1およびTim-3発現が共に陰性のCD8Tリンパ球や、PD-1発現が陽性でTim-3発現が陰性のCD8Tリンパ球に比べてIFN- $\gamma$ の産生

量が有意に低下していた。

## 考 察

消化器癌のさらなる予後向上のための新たな治療として免疫治療が注目されているが、未だ期待するほどの結果は得られていない。その原因として癌の免疫逃避機構の関与が考えられている。癌免疫の中心となるリンパ球の機能低下について、慢性ウイルス性疾患ではリンパ球の種々の免疫チェックポイント分子発現が密接に関連していることが明らかとなっており、最近では一部の癌腫でも同様の機序が働いている可能性が示されている。

本研究では、まず胃癌患者の末梢血中および癌組織中において、免疫チェックポイント分子であるPD-1やTim-3発現陽性CD8Tリンパ球が増加していることを示した。さらに、PD-1およびTim-3発現陽性CD8Tリンパ球の機能が著しく低下していることを明らかとした。これらの結果から胃癌患者に見られる細胞性免疫能低下においてもPD-1やTim-3といった免疫チェックポイント分子の発現が強く関与していることが示唆された。

胃癌患者においてPD-1およびTim-3の発現が誘導される機序については未だ不明である。従来の報告ではCD8Tリンパ球のPD-1発現がIL-6やIL-10などのサイトカインによって誘導されることが報告されている。著者らは以前、胃癌患者でIL-6やIL-10などのサイトカイン産生が上昇していることを報告しており、これらのサイトカインが胃癌患者におけるCD8Tリンパ球の免疫チェックポイント分子発現の上昇に関与しているのではないかと考えており、この点に関しては今後さらなる検討を行う予定である。

現在、免疫チェックポイント分子をターゲットとした免疫治療が注目され、既に、悪性黒色腫や肺癌などでは、高い臨床効果が報告されている。今後、胃癌においてもPD-1やTim-3を標的とした免疫療法の展開が期待される。

## 結 論

胃癌患者において、末梢血や癌組織内のPD-1やTim-3発現陽性CD8Tリンパ球は増加しており、これらの免疫チェックポイント分子発現が、CD8Tリンパ球の機能低下と関連していた。この結果は、胃癌患者においてPD-1およびTim-3を介した免疫逃避機構が存在することを示唆している。今後は胃癌においてもPD-1やTim-3を標的とした免疫療法の展開が期待される。