

米田 晃 論文内容の要旨

主 論 文

Immunological milieu in the peritoneal cavity at laparotomy for gastric cancer

(胃癌患者における手術時腹腔内の免疫学的環境)

Akira Yoneda, Shinichiro Ito, Seiya Susumu, Mitsutoshi Matsuo,
Ken Taniguchi, Yoshitsugu Tajima, Susumu Eguchi, Takashi Kanematsu,
Yasuhiro Nagata

(*World Journal of Gastroenterology* in press 2012 年掲載予定)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：江口 晋教授)

緒 言

われわれは消化器癌に対する免疫治療開発の基盤となる免疫応答存在の証明、候補となる癌抗原の同定、抗原特異的ながんワクチンの開発、そして臨床試験を進めてきた。近年、生体内には抗腫瘍免疫応答が存在する一方で、これを制御する免疫応答の存在が証明され、腫瘍に関与するメカニズムが急速に明らかにされてきた。腹腔内には免疫担当細胞が多く存在し、免疫応答が活発な場と考えられている。しかし、消化器癌患者における腹腔内リンパ球の解析は末期患者でのみ行われており、抗腫瘍免疫応答が期待できる病期の患者において詳細な解析は行われていない。本研究は、胃癌に対する免疫治療の確立を目指し、胃癌患者手術時の腹腔内リンパ球の免疫学的解析を行い、担癌患者の免疫環境を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

胃癌患者 64 例 (平均年齢 64.3 歳) を対象とした。症例の内訳は stage IA : 25 例、stage IB : 13 例、stage II : 7 例、stage III : 7 例、stage IV : 12 例。胆嚢摘出術を施行した 11 例を対照症例とした。麻酔導入時に末梢血を採取、開腹直後に生食 400ml で腹腔内を洗浄し洗浄液を回収した。腹腔洗浄液の一部を用いて ELISA 法にて CEA 値の測定を行った。末梢血と残りの腹腔洗浄液から密度勾配遠心分離法でリンパ球を分離した。リンパ球解析は各種リンパ球表面マーカー及び細胞内サイトカイン染色法によるサイトカイン産生能をフローサイトメトリーにより測定した。

結 果

1. 腹腔内の CEA 値：末梢血では stageⅣ症例のみ陽性を示すのに対し、腹腔洗浄液では stageⅡの症例から陽性を示すものが見られた。より早い段階で CEA 高値症例が認められ、さらに進行度に応じて高値となる傾向であった。
2. 腹腔内リンパ球の解析
 - (ア) T 細胞の CD4/CD8 比：対照症例において末梢血では圧倒的に CD4 陽性細胞の割合が高いのに対し、腹腔洗浄液では、それが逆転し CD8 陽性細胞が優位であった。これを胃癌の stage 別で比較すると、末梢血では stage 間で差がないのに対し、腹腔洗浄液では進行症例で CD8 陽性細胞の割合が少ない傾向にあった。
 - (イ) NKT 細胞 (CD56+, CD3+)：末梢血では stage 間で差がなかったが、腹腔洗浄液において進行症例で低値となった。
 - (ウ) エフェクターメモリー細胞 (CCR7-, CD45RA-)：末梢血に比べ、腹腔洗浄液では、その割合が高く、腫瘍局所である腹腔内に集積傾向にあった。また、その割合は腹腔内で進行症例において低い割合であった。
 - (エ) 制御性 T 細胞 (CD25+, CD4+)：stage 別では末梢血、腹腔洗浄液どちらも進行症例ほど割合が高く、進行症例において免疫抑制機序が働いている可能性が示唆された
3. 腹腔内リンパ球のサイトカイン産生能
 - (ア) Th1 型サイトカインである IFN γ 産生に関してはエフェクターメモリー細胞と同様に腹腔内の方が高い傾向にあった。また、サイトカイン産生細胞の割合は進行症例で著しく低いものであった。Th2 型サイトカインである IL-10 に関しては進行症例で高値となった。
 - (イ) 制御性 T 細胞を含まない CD4 陽性細胞とも共培養を行い比較したが制御性 T 細胞と共培養したものは共培養前のもものと比較しサイトカイン産生が半分程度に低下した。またこの反応は可逆的であった。

考 察

胃癌患者の腹腔内には各種リンパ球が動員され、病期に応じた免疫反応が繰り広げられており腫瘍・宿主間の免疫応答のモニタリングが可能である。また、抗腫瘍免疫に影響を及ぼすと考えられる免疫反応、中でも制御性 T 細胞の動向とそのサイトカイン産生能は手術時既に病期毎の相違が見られ、腫瘍の増殖に生体防御因子の関与があることが示唆された。担癌患者の局所では正と負のバランスが、悪性腫瘍の増大、浸潤及び微小転移の生着と発育にも関わっていると考えられ、免疫環境を明らかにすることは治療法確立に向けて極めて重要である。さらに今回確認された手術時における制御性 T 細胞の反応は可逆性であることから、制御性 T 細胞を抑制する免疫学的治療は新たな癌治療のストラテジーとなり得る。