

進行胃癌患者におけるNK細胞関連因子の解析による 新規胃癌進行度マーカーの開発

[1] 組織

代表者：川平 洋

(千葉大学フロンティアメディカル工学
研究開発センター)

対応者：小笠原 康悦

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

田村 裕

(千葉大学医学研究院生命情報科学)

松原 久裕

(千葉大学医学研究院先端応用外科学)

研究費：物件費20万1千円，旅費4万9千円

[2] 研究経過

(本研究の目的・概要，及び，研究打ち合わせ等の開催状況を記載して下さい。また，分かりやすい図・表を一点挿入してください。)

腫瘍は、我が国において死因のトップに挙げられる疾患であり、腫瘍の新規診断、予防、治療法の開発は多くの国民の願いであり解決すべき課題の1つである。代表的腫瘍である胃癌では、早期発見による外科的切除(手術)が最も有効な治療法であるものの、進行胃癌や難治性癌の場合は治療効果に乏しく、その対策が充分検討されているとはいえない。

本研究は、進行胃癌に対する新規腫瘍マーカーの同定を目的とし、これらマーカーをもとに癌悪液質の発現時期の予測を行い、予後の判定に役立つ指標を確立することを目指す。

本研究目的を実現するため、以下を設定した。

- 1) 患者NK細胞の細胞表面抗原および活性の変化解析
- 2) 患者血漿中のNK細胞調節因子の検出と同定

申請者は、食道・胃腸外科医として、多くの胃癌患者の治療にあたってきた。しかしながら遠隔転移や周囲臓器へ浸潤した切除不能胃癌、あるいは広汎な遠隔転移を認める再発胃癌では、抗癌剤による全身化学療法が第一選択となり、癌の進行を遅延させ延命をはかる治療しかない。切除不能胃癌、再発胃

癌の全身化学療法の奏効率は76%であるが、平均生存期間は12.6ヶ月と十分な成績とは言い難く、胃癌の終末期では、癌悪液質の発症や、免疫力低下による易感染性によって、安らかな最期を迎えられない患者が多い。本研究により、癌悪液質の発現時期を予測し予後の予測ができれば、患者のQOLを飛躍的に向上させることができると考えられる。

NK(Natural Killer)細胞は、癌細胞を傷害する抗腫瘍免疫細胞の1つとして知られ、共同研究者の小笠原教授らは進行癌がNK細胞の活性を抑制することを報告している。このように癌の進行度とNK細胞活性との間に因果関係が存在することから、申請者はNK細胞関連因子やNK細胞表面抗原およびNK活性の変化が進行癌における新規腫瘍マーカーになり得ると着想し本共同研究は開始されている。

以下、研究活動状況の概要を記す。本研究を遂行する上で研究打ち合わせを平成23年7月26日に加齢研にて行った。患者採血データを採取し患者の臨床データを解析する代表者が加齢研へ出向し、対応者である小笠原教授と今後の研究の方向性について再度検討した。その方向性に対応した患者リンパ球のストックを千葉大学にて採取し、小笠原研究室にてリンパ球の解析を行った。平成24年3月7日に再度ミーティングを行い、患者の臨床データとリンパ球、NK細胞の解析結果の検討を行う事ができた。このような意見交換の会合から、当研究の今後の方向性などについて提案を受ける事ができ、大変有意義であった。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

本研究では当初、胃癌の進行に伴う免疫能の低下が特に胃癌末期の患者に認められる事からリンパ球系、特に癌の進行と共に免疫能の悪化が認められる事からNK細胞の異常があることを予測した。

- 1) 胃癌末期患者と健常人とのNK細胞の分析解析をした結果、健常人に比較して患者NK細胞のパーセンテージは変化しないものの、NK細胞のマーカーの一つであるNKG2Dの発現強度の減少がNK細胞でもCD8細胞でも認められた。

解析した胃癌末期患者は抗癌剤による化学療法を受けていた事から抗癌剤による影響を考慮し、今後の研究課題としてマウスによる実験系による検討が必要と考えられた。

- 2) 患者採血データを増やし、早期癌から進行癌患者について解析を行った。まずは患者リンパ球解析と各患者の癌の進行度分類とを比較検討した。ある一定の結果を得られ、NK細胞と癌の進行度分類との関連性が示唆された。
- 3) 10例の患者リンパ球の解析を行った。リンパ球分画には統計学的有意差は認めないかもしれないが、NK細胞マーカーと癌進行度にはある一定の結果が得られる可能性が示唆され、今後より一層の臨床データの集積が必要であると考えられた。

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究では当初、胃癌の進行に伴う免疫能の調節異常が更なる癌の悪化、悪液質と呼ばれる全身状態の悪化を来すと予測した。NK細胞活性は、患者の免疫能を評価する指標となることから、進行癌患者の終末像である癌悪液質の発症予測と病態把握が客観的に可能になるNK細胞に注目した。今回の解析結果からNK細胞関連因子の発現異常が認められる可能性があり、更なる詳細な解析により胃癌の進行度を反映でき、新たな胃癌進行度マーカーの提言ができる可能性があると考えられた。

[4] 成果資料

該当なし