

課題番号 21

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：

森 幹人

(千葉大学大学院医学研究院先端応用外
科学)

松原 久裕

(千葉大学大学院医学研究院先端応用外
科学)

研究費：物件費 12万7千180円

旅費 7万2千820円

[2] 研究経過

がん(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。胃癌は有病率では男女ともトップであり、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。進行胃癌では手術+抗癌剤による化学療法の付加が必要であったり、切除不能胃癌では、手術による治療では根治性がなく、その治療法が確立されているとは言い難い。

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24年6月5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。小笠原研究室へ出向するに先立ち、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。NK細胞マーカーの解析データと千葉大学先端応用外科学での臨床データを対比させ、データ評価を行った。平成25年2月15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細胞の解析結果の再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

前年度の研究成果から胃癌末期患者と健常人とのNK細胞の分画解析をした結果、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。今年度は胃癌患者の対象を早期胃癌から進行胃癌まで解析対象を拡大し、早期胃癌でもNKG2Dの発現を認めるか調べ、早期胃癌でもある一定の結果を認めた事。

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究では当初、胃癌の進行に伴って免疫能の調節異常を来した結果、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。しかしながら早期胃癌患者においてもNK細胞活性が変化することを示唆する結果も得られたことから、NK細胞関連因子の発現異常は新規胃癌マーカーの提案につながる、と新たに予測している。更なる詳細な解析が必要ではあるが、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

特に無し。