

Increase in CD14+ HLA-DR - /low myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients and its impact on prognosis

著者	在原 文教
著者別表示	Arihara Fumitaka
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4291号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2015-09-28
URL	http://hdl.handle.net/2297/44742

doi: <https://doi.org/10.1007/s00262-013-1447-1>



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2522 号 氏名 在原文教

論文審査担当者

主査 向田 直史



副査 華山 力成



原田 憲一



学位請求論文

題名 Increase in CD14⁺ HLA-DR^{-low} myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients and its impact on prognosis.

掲載雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy 第 62 巻第 3 号 1421 頁～1430 頁
平成 25 年 8 月掲載

腫瘍微小環境において、癌細胞自身の免疫原性を変化させるとともに、免疫細胞の機能を抑制することで、免疫機構から巧妙に逃避するメカニズムを癌が有していることが明らかとなってきた。Myeloid-derived suppressor cell (以下 MDSC) は幼若な骨髄由来の多様性に富んだ細胞集団であり、T 細胞と NK 細胞機能に対して強力な阻害活性を有する。CD14⁺HLA-DR^{-low} MDSC が各種癌患者で増加し、抗腫瘍免疫の抑制に関与していることが報告されていることから、筆者らは肝細胞癌患者、慢性肝疾患非癌患者、健常人から末梢血単核球を分離し、CD14⁺HLA-DR^{-low} MDSC をフローサイトメトリー法にて分離・測定するとともに、血清中の種々のサイトカインを測定した。さらに、根治的ラジオ波焼灼療法を施行した症例では、治療前後の MDSC 数を比較検討し、以下の結果を得た

- ① CD14⁺HLA-DR^{-low} MDSC は末梢血単核球と共培養すると増殖阻害活性を示した。
- ② CD14⁺HLA-DR^{-low} MDSC は肝細胞癌患者で有意に増加し、さらには肝細胞癌の臨床病期と正相関していた。一方で肝の線維化および炎症 grade と MDSC 数には関連が認めなかった。
- ③ CD14⁺HLA-DR^{-low} MDSC の増加には腫瘍径、腫瘍数、病期といった腫瘍因子に加え、肝予備能の低下が関連し、MDSC が増加したグループでは全生存期間、無再発生存期間が有意に短縮し予後が不良であった。
- ④ 血清中 IL-10・IL-13・VEGF 濃度が CD14⁺HLA-DR^{-low} MDSC 増加と有意に相関し、血清 IL-6・G-CSF 濃度も増加する傾向であった。
- ⑤ 根治的ラジオ波焼灼療法を施行した症例では治療 2-4 週後に MDSC 数は有意に減少した。一方で、治療後の CD14⁺HLA-DR^{-low} MDSC 数が高値である症例では、無再発生存期間が有意に短く予後が不良であった。

本研究は、肝細胞癌患者における CD14⁺HLA-DR^{-low} MDSC の動態と予後に与える影響を明らかにするとともに、MDSC の抑制を標的とした治療法が肝細胞癌患者の生命予後改善につながる可能性を示唆していることから、学位に値する労作と評価された。