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

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 在原, 文教, Arihara, Fumitaka メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/44742

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

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　印

副査　　華山　力成　印

原田　憲一　印

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ている。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。