

平成23年6月7日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591571

研究課題名（和文） インターロイキン 17 産生 T リンパ球に着目した消化器癌の免疫および進展機構の解明

研究課題名（英文） The effect of interleukin-17 producing CD4+ T cells (T_H-17 cells) on immune system and progression of digestive cancer.

研究代表者

齊藤 博昭 (SAITO HIROAKI)

鳥取大学・医学部・助教

研究者番号：20335532

研究成果の概要（和文）：消化器癌（主に胃癌）において炎症性サイトカインである IL-17 を産生する T_H-17 細胞の頻度や予後に与える影響を検討した。まず、T_H-17 細胞頻度は胃癌組織において高頻度に存在することが確認された。T_H-17 細胞の機能は IL-17 を産生することであるので、血清中の IL-17 濃度を測定したところ癌患者血清中の IL-17 濃度は健常成人に比較して有意に高濃度であった。IL-17 高値群の予後は低値群と比較して有意に不良であった。さらに多変量解析でも IL-17 濃度は独立した予後因子であった。したがって T_H-17 細胞は IL-17 を産生することにより胃癌の進展に関与していると考えられた。

研究成果の概要（英文）：In the current study, we determined the frequency of T_H-17 cells obtained from gastric cancer patients. In addition, clinical significance of IL-17 that is mainly produced by T_H-17 cells was determined in gastric cancer patients. The frequency of T_H-17 cells in the tissue of gastric cancer was significantly more than those in peripheral blood. The concentration of IL-17, hallmark of T_H-17, in gastric cancer patients was significantly higher than that in normal controls. The prognosis of gastric cancer patients with high IL-17 concentration was significantly poor than that with low IL-17 concentration. Furthermore, multivariate analysis indicated that IL-17 concentration was an independent prognostic indicator as well as lymph node metastasis was. In conclusion, T_H-17 cells may play an extremely important role in the progression of gastric cancer though the IL-17 production.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：消化器癌、T_H-17 細胞、インターロイキン 17

1. 研究開始当初の背景

慢性炎症が発癌過程に強く関与していることはよく知られているが、その詳細なメカニズムに関しては依然として不明な点が多い。インターロイキン 17 は炎症性サイトカインであり関節炎やアレルギー、喘息、さらには炎症性腸疾患や自己免疫疾患の発生に関与することが報告されている。また、血管新生との関与もこれまでに報告されている。この IL-17 は主に活性化リンパ球より産生されるが、最近の研究で IL-17 を特異的に産生するヘルパー T リンパ球 (T_H-17) が存在することが明らかとなった。また病気との関連においてもおもに関節炎、自己免疫疾患、炎症性腸疾患などの炎症性疾患において T_H-17 細胞が大きな役割を果たしている可能性が徐々に報告されている。一方で上述したように炎症と癌の発生や進展に強い関連があることから、T_H-17 細胞が癌の進展に大きく関与している可能性が考えられる。しかし T_H-17 細胞の存在はごく最近同定された新しい概念であるため、癌において T_H-17 細胞がどのような役割を果たしているかは不明であった。

2. 研究の目的

消化器癌患者に存在する T_H-17 細胞の頻度とその機能および表面マーカーなどを明らかにし、その上で T_H-17 細胞がどのようなかたちで消化器癌の進展に関わっていくのかを検討し、消化器癌患者における T_H-17 の役割を明らかにする。

3. 研究の方法

- (1) 胃癌患者手術症例を対象に術前の末梢血、手術によって摘出された癌組織および非癌部組織において T_H-17 細胞の頻度を FACS にて測定する。また、同じサンプルを用いて FoxP3、IFN- γ および IL-4 の細胞内染色を行うことにより制御性 T リンパ球 (Treg)、T_H-1 細胞および T_H-2 細胞の頻度を解析し

T_H-1/T_H-2/T_H-17/Treg のバランスが担癌患者のそれぞれの組織でどのように変化するか、あるいは健常成人と比較してどのようなものであるかを比較・検討する。

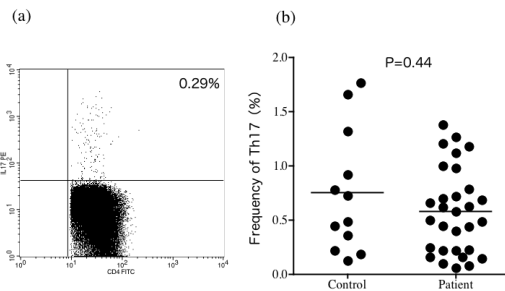
- (2) 血清中の IL-17 濃度を測定し、臨床病理学的所見や予後との関連について解析を行う。

4. 研究成果

(1) 末梢血中の T_H-17 細胞の頻度を健常成人と癌患者との間で比較したが、特に有意な差は認められなかった (図 1)。また癌患者において T_H-17 と深達度やリンパ節転移などの臨

床病理学的因子との関連を検討したが、この点に関しても有意な差は認められなかった。

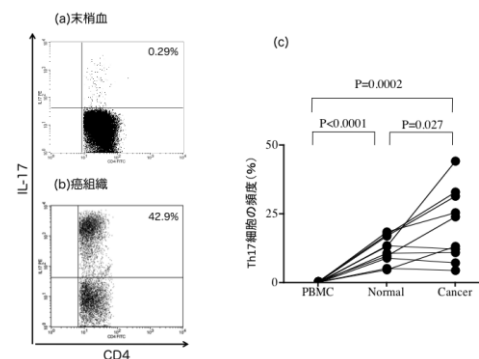
(図 1.胃癌患者の末梢血 T_H-17 細胞頻度の代表例 (a) と胃癌患者と健常成人の末梢血 T_H-17 細胞頻度の比較)



(2) 術前・後で末梢血中の T_H-17 頻度を検討したが、術前・後で特に有意な差は認められなかった。

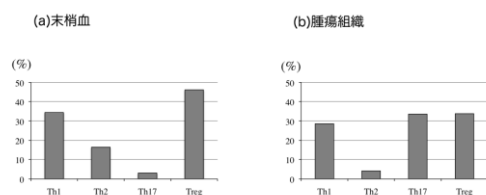
(3) 末梢血、正常組織、癌組織で T_H-17 細胞の頻度を比較すると、末梢血や正常組織と比較して、癌組織において有意な T_H-17 細胞の増加が認められた (図 2)。

(図 2. 末梢血、正常胃粘膜、胃癌組織における T_H-17 細胞頻度の比較)



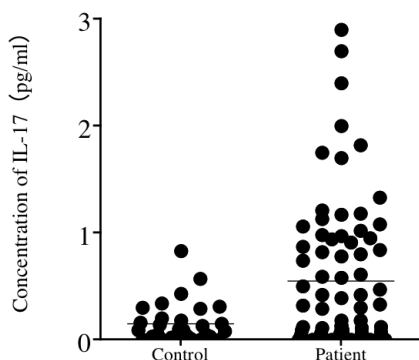
(4) 癌患者の末梢血と癌組織で T_H-1/T_H-2/T_H-17/Treg のバランスを検討したところ、末梢血においては T_H-17 細胞の頻度は最も低値であったが、腫瘍組織では Treg とともに最も高頻度に認められた (図 3)。この結果から、胃癌組織においては CD4T リンパ球の T_H-17 への skew が認められることが明らかとなった。この結果は T_H-17 細胞が胃癌組織において、癌の進展に大きく関与している可能性を示す結果と考えられる。われわれは現在、胃癌組織における T_H-17 細胞増加の原因について詳細な検討を予定している。

(図 3. 末梢血および胃癌組織における TH-1/TH-2/TH-17/Treg の割合)



(5) 癌患者の血清中の IL-17 濃度は、健常成人と比較して有意に高値であった(図 4)。上記の結果から末梢血中の TH-17 細胞の頻度は健常成人と胃癌患者との間で差が認められなかったことから、胃癌組織に高頻度に存在する TH-17 細胞が、癌患者血清中に高濃度に認められる IL-17 の要因と考えられる。

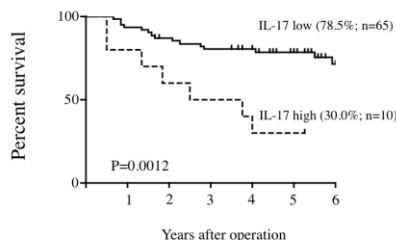
(図 4. 健常成人及び胃癌患者の血清中の IL-17 濃度)



(6) IL-17 濃度と臨床病理学的因子との間には差は認められなかった。

(7) 予後の検討では IL-17 高濃度群の予後は、低濃度群に比較して有意に予後不良であった(図 5)。これは IL-17 のアポトーシス抑制効果や血管新生の増加作用によるものと考えている。このことを明らかにするために、胃癌切除標本パラフィン包埋切片を用いて新生血管数を抗 CD34 抗体を用いて検討し、IL-17 濃度との関連を検討する実験を計画している。

(図 5. IL-17 濃度と胃癌患者の予後)



(8) 多変量解析では IL-17 濃度はリンパ節転移とともに独立した予後因子であった。この結果から、TH-17 細胞が産生する炎症性サイトカインである IL-17 が、胃癌の進展および予後に強く関与していることが明らかとなった。今後は上述したように胃癌組織に TH-17 細胞が増加する要因を詳細に検討し、TH-17 細胞をターゲットとした新たな胃癌治療の可能性を検討していく予定である。

多変量解析

	ハザード比	95%信頼区間	p値
IL-17濃度	2.408	1.560 - 3.717	<0.0001
リンパ節転移個数	1.079	1.032 - 1.128	0.0007

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 2 件)

- ① 齊藤博昭、山田敬教、木原恭一、黒田博彦、松永知之、建部 茂、池口正英：胃癌患者における Th17 細胞の臨床的意義 第 97 回日本消化器病学会総会 (東京) 2011 年 5 月 13 日
- ② 齊藤博昭、山田敬教、黒田博彦、松永知之、建部 茂、池口正英：胃癌患者におけるインターロイキン 17 の臨床的意義 第 23 回日本バイオセラピー学会学術集会総会 (大阪) 2010 年 12 月 10 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齊藤 博昭 (SAITO HIROAKI)

鳥取大学・医学部・助教

研究者番号：20335532