

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 亀井 滝士

〔題名〕

胃癌切除患者における ULBP1 と NKG2D の発現レベルは全生存期間に影響を与える

〔要旨〕

【目的】腫瘍細胞表面に発現した ULBP1(UL16 binding protein 1)は、NK 細胞、CD8+T 細胞と $\gamma\delta$ T 細胞に存在する NKG2D receptor に結合する。NKG2D について乳癌では TNM stage や免疫との関連の報告はあるが、胃癌において ULBP1 と NKG2D 発現の役割やそれに関連した免疫反応については不明確である。この研究では、胃癌切除患者における ULBP1 と NKG2D の発現と臨床病理学的結果について調査した。

【方法】2004年から2008年に手術を行った98人の進行胃癌摘出標本で ULBP1 と NKG2D 発現のレベルを調べた。それぞれの発現レベルをスコアリング化し臨床病理学的結果との関連を解析した。

【結果】T 細胞と NK 細胞は活性化されると NKG2D 発現が有意に上昇した。98 例中 70 例が ULBP1 発現陽性で 19 例が NKG2D 発現陽性であった。腫瘍浸潤リンパ球で NKG2D 発現のある患者では、NKG2D 発現のない患者と比較して有意に全生存期間が長いことが示された($P=0.0217$)。ULBP1 と NKG2D の組み合わせでは、どちらも陽性の群で全生存期間が最も長く、一方どちらも陰性の患者では最も短いことが示された($P=0.0096$)。

【考察】胃癌における ULBP1 と NKG2D の発現の組み合わせが全生存期間に影響していることが示唆された。ULBP1 と NKG2D は胃癌患者の獲得免疫を誘導する免疫療法の適応となりうること、胃癌術後の予後のバイオマーカーとして実用的になりうることを示された。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用分子生命科学系 (医学系)

報告番号	乙 第 号	氏 名	亀井 滝士
論文審査担当者		主査教授	山崎 隆弘
		副査教授	坂井田 功
		副査教授	水崎 浩太郎 ^印
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) 胃癌切除患者における ULBP1 と NKG2D の発現レベルは全生存期間に影響を与える			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Expression levels of UL16 binding protein 1 and natural killer group 2 member D affect overall survival in patients with gastric cancer following gastrectomy (胃癌切除患者における ULBP1 と NKG2D の発現レベルは全生存期間に影響を与える) Oncology Letters Vol. 15 No. 1 P747-754 (平成30年1月 掲載)			
(論文審査の要旨) 【目的】 腫瘍細胞表面に発現する NKG2D Ligand の一つである ULBP1(UL16 binding protein 1)は、NK 細胞、CD8+T 細胞と $\gamma\delta$ T 細胞に存在する NKG2D receptor に結合し免疫反応を起こす。ULBP1 については発現頻度は高いものの、NKG2D 発現との役割やそれに関連した免疫反応については不明確である。この研究では、胃癌切除患者における ULBP1 と NKG2D の発現と臨床病理学的結果の関連について調査した。 【方法】 2004 年から 2008 年に手術を行った 98 人の進行胃癌摘出標本で癌細胞での ULBP1 発現と腫瘍浸潤リンパ球における NKG2D 発現を免疫組織学的染色にて評価した。それぞれの発現レベルをスコアリング化し臨床病理学的結果との関連を解析した。 【結果】 T 細胞と NK 細胞は活性化されると NKG2D 発現が有意に上昇した。98 例中 70 例が ULBP1 発現陽性、19 例が NKG2D 発現陽性でありその多くは CD8+細胞であった。NKG2D 発現はリンパ管侵襲と術後再発の有無に関連し、発現陽性群は全生存期間が有意に良好であった(P=0.0217)。ULBP1 と NKG2D の組み合わせでは共に陽性の群が最も予後がよく、共に陰性の群は最も予後が悪かった(P=0.0096)。NKG2D 発現とリンパ管転移が全生存期間に対する独立した予後因子として確認された。 【考察】 ULBP1/NKG2D 共発現群が最も予後がよく、その相互作用は胃癌において T 細胞活性化に関与している可能性がある。NKG2D 発現群 19 例の予後が有意に良好であったことから、T 細胞の NKG2D 発現を upregulate することが予後を改善する可能性がある。 本論文は、実際に手術を行った胃癌患者を対象とし、NKG2DL の中でも高発現しているがこれまでに報告の少ない ULBP1 に着目し T 細胞に発現している NKG2D との共発現が予後に関連することを新たに示したもので、今後免疫治療にも応用できる可能性があり、学位論文として価値あるものと認めた。			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			