The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Serum levels of soluble major histocompatibility complex (MHC) class I-related chain A in patients with chronic liver diseases and changes during transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma
Author(s)	甲賀, 啓介
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49934
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【56】

氏　　名	甲　賀　啓　介（こう　が　けい　すけ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２２７６５　号
学位授与年月日	平成21年３月24日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学　位　論　文　名	Serum levels of soluble major histocompatibility complex (MHC) class I-related chain A in patients with chronic liver diseases and changes during transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma （NK細胞活性化レセプターリガンド（MICA）の慢性肝疾患における臨床的意義）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　林　　紀夫 （副査） 教　授　川瀬　一郎　　教　授　森　　正樹

論　文　内　容　の　要　旨

〔目的〕NK細胞は、病原体の感染や発癌に対する初期免疫に関与する代表的な免疫担当細胞であり、我々はその活性化レセプター（NKG2D）に対するリガンドであるMICA/MICBが肝癌組織において発現していることを報告してきた。一方でMICAは、細胞膜表面で切断後、血中に可溶型蛋白として放出され、NK細胞を介した抗腫瘍活性を減じることが知られており、近年各種の悪性腫瘍において血中可溶型MICAが上昇することが報告されているが、慢性肝疾患における報告はほとんど見られない。

〔方法〕

本研究では健常人を含む慢性肝疾患患者589例（健常群104例、慢性肝炎群141例、肝硬変群104例、肝癌群232例）を対象として、血中可溶型MICA、MICB濃度をELISA法により測定し、その臨床的意義について検討した。さらに肝癌患者59例（TAE施行群：38例、無治療群：21例）を対象に、治療前後でのNK細胞におけるNKG2Dの発現の変化をフローサイトメトリーにて解析し、同時に測定した可溶型MICA、MICB濃度変化との関連を検討した。

〔成績〕

血中可溶型MICA、MICBともに、健常群、肝炎群、肝硬変群、肝癌群の4群間に有意差を認め（MICA、MICB：$p<0.01$）、疾患の進展に伴い上昇が見られた。肝硬変症例では可溶型MICA、MICB共に、肝予備能不良例で上昇していた。肝癌症例においては、背景肝予備能が不良で、臨床病期の進んだ症例において上昇する傾向があり、MICA：550 pg/ml、MICB：850 pg/mlをカットオフ値とすると、低値群で1年後の肝癌再発率は有意に低く（MICA：$p<0.05$、MICB：$p<0.01$）、累積生存率も良好であった（MICA：$p<0.01$、MICB：$p<0.05$）。肝動脈塞栓術（TAE）による肝癌治療介入により、可溶型MICAは低下するものが多く見られたが、治療による肝障害が目立つ症例においては逆に上昇が認められた。治療前後でのNK細胞におけるNKG2Dの発現の変化と、可溶型MICA濃度の変化の間には強い逆相関が見られた。

〔総括〕

血中可溶型MICA/MICBは、肝癌再発及び予後の新たな指標となる可能性が示唆された。特に発癌のハイリスク群である肝硬変患者や高率に再発が見られる肝癌患者において腫瘍に対する先天免疫応答が減弱していることは興味深い知見であった。また治療介入にて可溶型MICAは変動しており、NK細胞におけるNKG2Dの発現修飾に大きな影響を及ぼしていることが明らかになった。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

本研究は多数の臨床サンプルを用いて、可溶型NK細胞活性化レセプターリガンドであるMICAの慢性肝疾患における臨床的意義を検討したものである。血中可溶型MICAは疾患の進展に伴い上昇し、再発や予後の指標となり得る可能性が示唆された。また肝癌治療介入にて可溶型MICAは変動しており、生体でのNK細胞における活性化レセプターの発現修飾に大きな影響を及ぼしていることが明らかになった。発癌のハイリスク群である肝硬変患者や、高率に再発をきたす肝癌患者において肝臓に豊富に存在するNK細胞の抗腫瘍活性が減弱していることは興味深い知見であり、また治療介入による腫瘍免疫応答の増強は、今後独創的な肝癌治療戦略を勘案していく上でも重要な臨床研究であったと考えられる。以上より、本研究は学位の授与に値すると考えるものである。