



Title	Soluble UL16-binding protein 2 is associated with a poor prognosis in pancreatic cancer patients
Author(s)	氣賀澤, 齊史
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76235
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 氣賀澤 齊史			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	杉本 伸一
	副 査	大阪大学教授	奥村 宏実
	副 査	大阪大学教授	土岐 祐一郎
論文審査の結果の要旨 膵癌においては、可溶性NKG2Dリガンドのうち可溶性ULBP(sULBP)の意義については不明である。そこで、膵癌におけるsULBPの意義を検討した。膵癌細胞株PANC1、MIA PaCa2、BxPC3の培養上清中のsULBP1-3をELISAにて測定した。sULBP1及び3は検出されず、sULBP2のみ検出された。リコンビナントULBP2はNK細胞のNKG2Dの発現および細胞傷害活性を低下させた。BxPC3細胞をsiRNAにてULBP2をノックダウンし、この培養上清を用いてNK細胞への影響も検討した。膵癌細胞由来のsULBP2は、NK細胞のNKG2Dの発現および細胞傷害活性を低下させた。膵癌患者の血清を用いた検討では、全膵癌患者91例においては、StageIV、血清CA19-9値高値およびsULBP2値高値は独立した予後不良因子であった。さらにStageIVの膵癌患者67例においては、Hb値低値およびsULBP2値高値は独立した予後不良因子であった。血清中sULBP2高値群では有意にNK細胞のNKG2Dの発現は低かった。膵癌由来のsULBP2はNK細胞の免疫抑制をきたし、膵癌患者の予後へ影響を与えている可能性が示唆された。本研究は臨床的に重要な意義を持ち、学位論文に値すると思われる。			

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	氣賀澤 齊史
論文題名 Title	Soluble UL16-binding protein 2 is associated with a poor prognosis in pancreatic cancer patients (膵癌患者における血清中の可溶性ULBP2は予後不良因子である)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 NK細胞が発現するNKG2Dは活性化受容体の一つであり、腫瘍排除に重要な役割を果たす。癌細胞に発現するNKG2Dリガンドは、マトリックス分解酵素により切断されて可溶性NKG2Dリガンドとなり、NKG2Dに競合的に結合することによりNK細胞機能を抑制させることから、癌免疫逃避機構の一つとされている。膵癌において、可溶性NKG2Dリガンドのうち可溶性ULBP(sULBP)の意義については不明である。本研究では、膵癌におけるsULBPの意義を検討した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 <検討1>膵癌細胞株PANC1、MIA PaCa2、BxPC3の培養上清中のsULBP1-3をELISAにて測定した。sULBP1及び3は検出されず、sULBP2のみ検出された (PANC1, 210 pg/mL ; MIA PaCa2, 705 pg/mL ; BxPC3, 3034 pg/mL)。膵癌においてsULBP2が影響を与えている可能性が考えられ、以下はsULBP2に着目した検討とした。 <検討2> 末梢血単核細胞(PBMC)へリコンビナントULBP2を添加し、48時間後にNK細胞(CD3-CD56+)のNKG2Dの発現を評価した。リコンビナントULBP2により濃度依存的にNKG2Dの発現は低下を認めた。NK細胞にリコンビナントULBP2を添加し、48時間後に膵癌細胞株に対する細胞傷害活性を評価した。リコンビナントULBP2はNK細胞の膵癌細胞株への細胞傷害性を低下させた。次に膵癌細胞株由来のsULBP2の影響について検討した。siRNAを用いてULBP2をノックダウンした膵癌細胞株BxPC3の培養上清中のsULBP2は、コントロール群と比較して有意に低下していた。この培養上清を用いて膵癌細胞株由来のsULBP2のNK細胞への影響について検討したところ、sULBP2はNKG2Dの発現およびNK細胞の細胞傷害活性を低下させた。 <検討3> 治療前の膵癌患者の血清中sULBP2と予後との関連について検討した。全膵癌患者91例(男性48例、女性43例、年齢中央値71歳、stageI/II/III/IVは2/12/10/67例。血清中CA19-9中央値397 U/mL, sULBP2中央値48 pg/mL)における検討では、stageIV、血清CA19-9値397 U/mL以上、sULBP2値48 pg/mL以上は独立した予後不良因子であった。化学療法による治療が中心となるstageIV症例に限定した検討も行った。StageIV患者67例(男性34例、女性33例、年齢中央値71歳。血清中sULBP2中央値56.3 pg/mL)における検討では、血清中sULBP2値56.3 pg/mL以上は独立した予後不良因子であった。また血清中sULBP2とNK細胞のNKG2Dの発現を検討したところ、sULBP2高値群では有意にNKG2Dの発現は低かった。 〔総 括(Conclusion)〕 膵癌においてはsULBP2は予後不良因子であり、膵癌由来のsULBP2によるNK細胞の抑制が、膵癌患者の予後へ影響を与えている可能性が示唆された。	