

平成 21 年 5 月 2 日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2006～2008

課題番号：18791003

研究課題名 (和文) 肺癌患者における CD1 脂質抗原提示系の役割

研究課題名 (英文) THE ROLE OF CD1-RESTRICTED LIPID ANTIGEN PRESENTING SYSTEM FOR LUNG CANCER

研究代表者

川島 徹生 (KAWASHIMA TETSUO)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：80386226

研究成果の概要：肺癌は胃癌、大腸癌、肝臓癌、乳癌などとともにいわゆる五大がんのひとつとされ、その治療法の確立が急務とされているが、進行肺癌に対しては治療成績が期待できないのが実情である。本研究により、CD1 脂質抗原提示系と呼ばれる新しい免疫システムが抗肺癌作用を有している可能性が示唆されたが、これは肺癌に対する診断および治療における集学的アプローチの一翼を担うものと期待される。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,400,000	0	1,400,000
2007 年度	1,100,000	0	1,100,000
2008 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	240,000	3,540,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：CD1 脂質抗原提示系 樹状細胞 脂質抗原 肺癌 腫瘍免疫

## 1. 研究開始当初の背景

主要組織適合抗原(MHC 分子)が蛋白由来のペプチド抗原を結合してT細胞に抗原提示する現象は近代免疫学における中心的パラダイムのひとつであり、ウイルスや細菌に対する感染防御のしくみがこのパラダイムに基づいて説明されてきた。これに対して最近の研究から、CD1 と呼ばれる分子が非蛋白抗原である脂質を結合してT細胞に抗原提示することが明らかとなってきた。

ヒト CD1 分子 (CD1a, CD1b, CD1c) は樹状細胞に発現し、脂質抗原を結合してT細胞に抗原提示する機能を担っている。脂質抗原を認識して活性化される CD1 拘束性T細胞は、主として CD8 陽性キラーT細胞であり、感染細胞やがん細胞にアポトーシスを誘導できることから生体防御との関わりが注目されている。

(CD1 抗原提示系の特徴)

CD1分子はMHC分子と異なり、多型性を有していない。すなわち同一種で共通のCD1/脂質抗原複合体を認識したT細胞が、細胞障害活性やサイトカイン産生など抗腫瘍免疫作用の主体と考えられている機能を誘導することが知られている。これはワクチン開発などの視点からも、個体ごとに異なるサブタイプを多数有しているMHCペプチド抗原提示系には無い非常に有利な点である。実際CD1d拘束性

に活性化したNKT細胞がすでに臨床応用され一定の成果を上げていることが知られている。

## 2. 研究の目的

本研究は、肺癌組織における CD1 分子の発現を詳細に検討するとともに、肺癌病期・病態との関連について解析を行い CD1 依存性免疫応答が担う腫瘍制御機構の実態を明らかにすることを目的としている。さらに研究過程においても、肺癌における新たな予後規定因子の発見などの副産物も期待することができると思われる。

## 3. 研究の方法

研究期間内にわれわれは、肺癌患者の癌組織表面の CD1 分子の発現および癌組織中の樹状細胞の有無を CD1 分子をマーカーとして免疫組織化学的に検索する。肺癌における CD1 分子の発現の有無および肺癌組織中への樹状細胞の浸潤が術後肺癌患者の生存率に關与しているか否かを上記手法を用いて病理病期ごとに検索し、肺癌組織中の CD1 発現と予後、および CD1 分子をマーカーとした肺癌組織中における樹状細胞の浸潤の程度と予後の関連について統計学的手法を用いて検討した。

### (1)

肺癌組織への樹状細胞、CD8陽性T細胞、マクロファージの浸潤と肺癌組織のCD1aの発現についての検討

抗 CD1 抗体 (CD1a,b,c,d,)、抗 CD83 抗体、抗 CD68 抗体、抗 CD8 抗体を用いて切除した肺癌組織の連続切片を免疫組織化学的に染色し、CD1a 陽性かつ CD83 陽性の細胞を成熟樹状細胞とする。CD8 陽性、CD68 陽性細胞をそれぞれ CD8 陽性 T 細胞、マクロファージとして同定した。マクロファージには CD1 分子は発現しておらず、CD1 を発現している樹状細胞の組織浸潤と生命予後との関連と比較した。

### (2)

肺癌細胞株のCD1aの発現についての検討  
肺癌組織における CD1 分子の発現を支持する目的で、肺癌細胞株の細胞表面における CD1 分子の発現を flow cytometry により検討した。

### (3)

肺癌組織中のケモカインの検討  
Myeloid progenitor inhibitory factor

(MPIF) -1、Macrophage inflammatory protein (MIP)-3 alpha など樹状細胞の遊走に關連するケモカインと、樹状細胞におけるケモカイン受容体の発現について RT-PCR、免疫組織染色等で検討した。

## 4. 研究成果

(1) 肺癌組織の CD1 の発現と生存率に有意の相関を認めた{(図1)および(グラフ1)}。

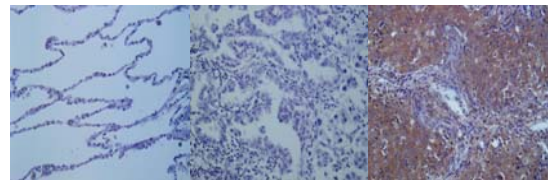
(2) 肺癌組織中への成熟樹状細胞の浸潤が認められ、病理病期/術後生存率と有意の相関が認められた{(図2)および(グラフ2)}。

(3) CD8 陽性 T 細胞が肺癌組織中に存在した(図3)。

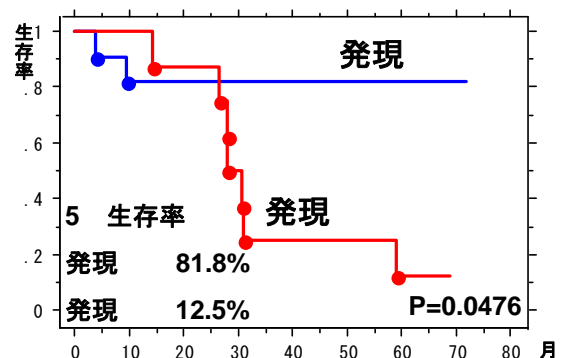
(4) 肺癌細胞株に CD1a の発現を認めた。(図4)

(5) 樹状細胞を遊走させると考えられる MIP-3 $\alpha$ 、MPIF が肺癌細胞に発現していた。(図5)

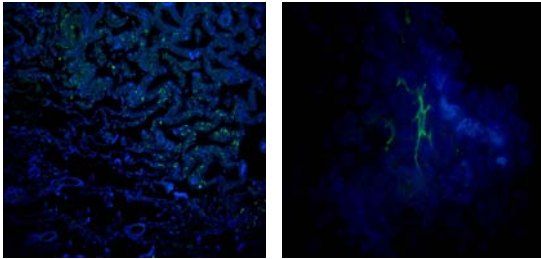
正常肺組織 CD1 陰性肺癌 CD1 陽性肺癌



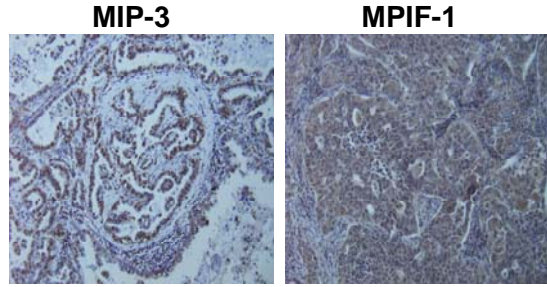
(図1) 茶色に染色された細胞が CD1 陽性



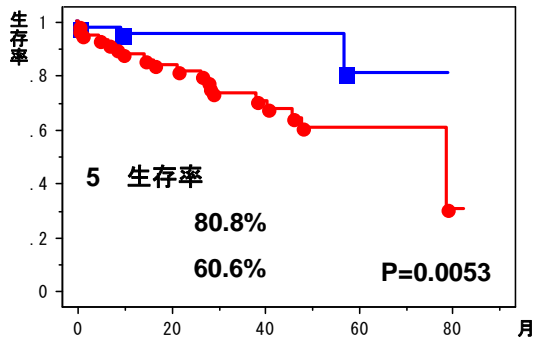
(グラフ1) 肺癌組織の CD1 発現と生存率



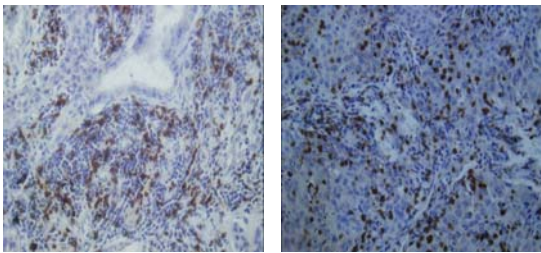
(図 2) 緑色に蛍光染色された樹状細胞



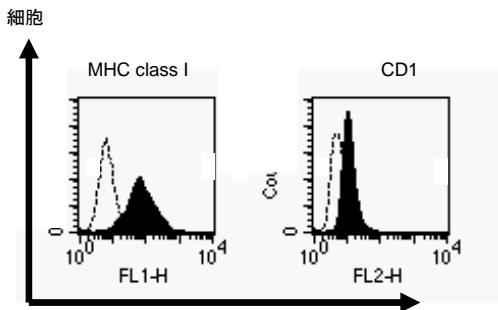
(図 5) 樹状細胞を遊走するケモカインを肺癌組織中に認める。



(グラフ 2) 樹状細胞の肺癌組織への浸潤と生存率



(図 3) 右 IA 期、左 IIIA 期 ともに CD8 陽性細胞 (T 細胞) の肺癌組織中への浸潤を認める。

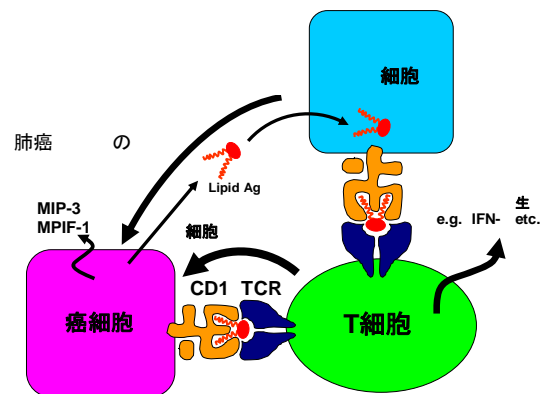


(図 4) 右ヒストグラムで CD1 の発現を認める。

樹状細胞が MHC あるいは CD1 を介して T 細胞を活性化させる強力な抗原提示細胞であること、肺癌細胞表面に CD1a が発現していること、CD1a を発現していないマクロファージの浸潤と病期には相関を認めない一方で、樹状細胞の浸潤と肺癌の病理病期および 5 年生存率との間に相関が認められたことなどから以下のように考察した。

すなわち、肺癌由来の脂質抗原を樹状細胞が取り込み CD1 分子に結合した脂質抗原を CD8 陽性 T 細胞が T 細胞抗原受容体を介して認識し、活性化する。肺癌細胞に発現した CD1 分子を介して T 細胞が癌細胞の apoptosis を誘導したりサイトカインの産生を誘導するなどの抗腫瘍効果を発揮することが推測される (図 6)。さらに樹状細胞を遊走させると考えられるケモカインの MIP-3 α、MPIF が肺癌細胞に発現していたこともわれわれの結果から明らかとなっており、腫瘍免疫における樹状細胞の関与のメカニズムも非常に興味深いと思われる。

今後は、CD1 拘束性のイフェクター細胞を誘導し、抗腫瘍効果について検討を進める予定である。



(図 6) CD1 脂質抗原提示系を介した癌抑制機構の仮説モデル

## 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 6 件)

- ①第 64 回日本癌学会総会 2005 年 9 月
- ②第 58 回日本胸部外科学会 2005 年 10 月
- ③第 46 回日本肺癌学会総会 2005 年 11 月
- ④第 106 回日本外科学会総会 2006 年
- ⑤第 65 回日本癌学会総会 2006 年 9 月
- ⑥第 24 回日本呼吸器外科学会総会 2007 年

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

川島徹生 (KAWASHIMA TETSUO)  
日本医科大学・医学部・助教  
研究者番号：80386226

### (2) 研究分担者 なし

### (3) 連携研究者 なし