

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月20日現在

機関番号：32666

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21791336

研究課題名（和文） 肺癌制御における CD1 脂質抗原提示系の役割

研究課題名（英文） A Role of CD1-restricted Lipid/Glycolipid Antigen Presenting System in Non-small Cell Lung Cancer

研究代表者

川島 徹生 (KAWASHIMA TETSUO)

日本医科大学・大学院医学研究科・特別研究生

研究者番号：80386226

研究成果の概要（和文）：

CD1 陽性の非小細胞肺癌について樹状細胞および CD1a, b, c について予後との関連を検討し、肺癌における NKT 細胞の役割について分析した。CD1 陽性肺癌、NKG2D 陽性細胞、樹状細胞の発現と肺癌患者の生命予後への関連性が示唆され、CD1 抗原提示による NKT 細胞による肺癌の腫瘍抑制効果の可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We analyzed a role and relation between CD1 positive T cell and NKT cell in non-small cell lung cancer. Our experiments revealed that CD1 positive lung cancer with dendritic cell and CD8 positive killer T cell expression must be related with lung cancer patients prognosis, especially cancer related death. This results implicated that CD1-restricted Lipid/Glycolipid antigen presenting system is an important role concerning tumor suppressor for lung cancer.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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：呼吸器外科

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 peptide 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仕組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事が明らかになってきた。ヒト CD1 分子 (CD1a, CD1b, CD1c, Cd1d) 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出来る事から生体防御との関わりが注目されているが、その詳細はまだ、明らかにされていない。

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抑制機構の実態を明らかにする事を目的としている。具体的には CD1 分子の isoform が肺癌の周辺においてどのように分布し、病態の進行に関与しているかを解析する。さらには、臨床病理学的な情報と CD1 分子の発現の関係から予後の推測や肺癌における免疫システムの詳細を解明することにある。そして、将来的に本研究に基づいた免疫システムを応用した治療、または免疫システムに介在する問題点をターゲットにした治療の開発に着手する。

3. 研究の方法

非小細胞肺癌の切除標本免疫染色 (連続切片) で CD1 分子, CD8 陽性 T 細胞, 樹状細胞の相関を解析し, CD1 分子拘束性 T 細胞の腫瘍に対する免疫機能を解析した。

実験結果と臨床病理学的背景について詳細な検討を行った。

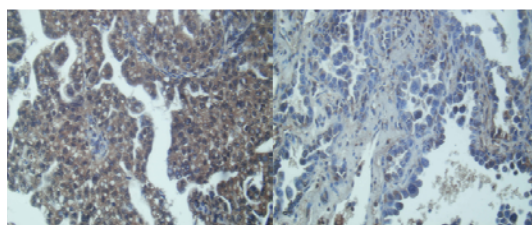
4. 研究成果

H21 年度から H23 年度の研究で以下が明らかになった。

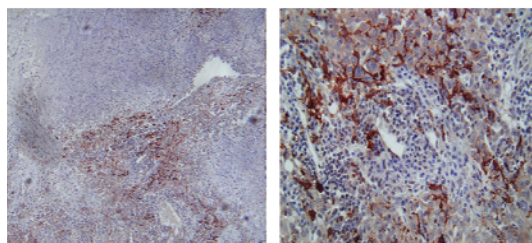
- ① 癌組織中への NKG2D 陽性細胞の浸潤を認めた。(CD1 陽性肺癌、CD8 陽性 T 細胞、樹状細胞陽性肺癌)
- ② 肺癌組織の CD1 の発現と生存率に有意の相関を認めた。特に癌死による生命予後との関連に強い相関をみとめた。
- ③ CD8 陽性 T 細胞、樹状細胞、CD1 陽性肺癌と生命予後の関連

CD1陽性肺癌細胞

CD1陰性肺癌細胞



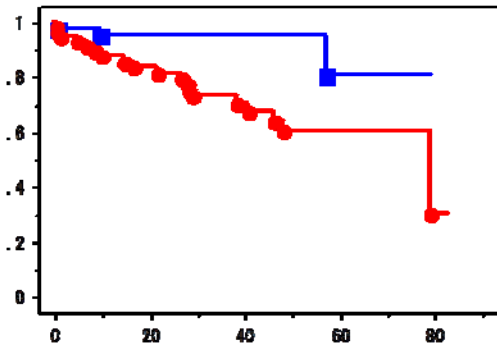
肺癌組織中の樹状細胞



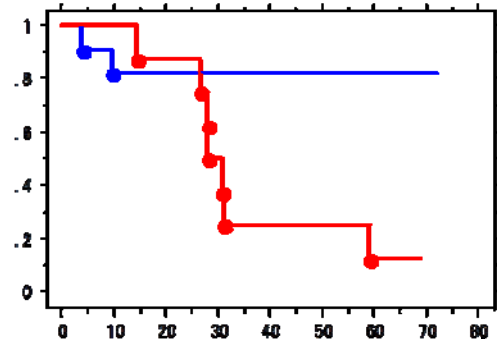
X100

X400

樹状細胞の肺癌組織中への浸潤と生存率



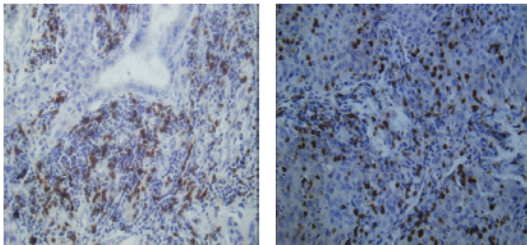
肺癌細胞表面のCD1と生存率



肺癌組織中のCD8陽性T細胞

I A期

II A期



CD1 と癌死の関係

dead * CD1 Crosstabulation

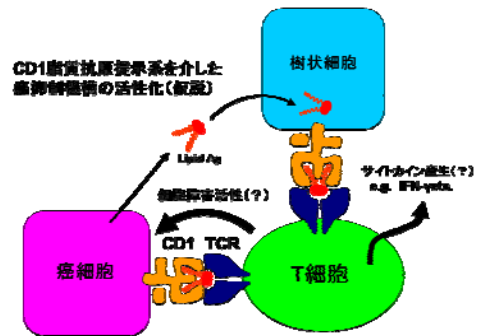
		CD1		Total
		-	+	
dead -	Count	5	25	30
	% within dead	16.7%	83.3%	100.0%
	% within CD1	35.7%	92.6%	73.2%
+	Count	9	2	11
	% within dead	81.8%	18.2%	100.0%
	% within CD1	64.3%	7.4%	26.8%
Total	Count	14	27	41
	% within dead	34.1%	65.9%	100.0%
	% within CD1	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	15.193 ^a	1	.000		
Continuity Correction ^b	12.434	1	.000		
Likelihood Ratio	15.179	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
N of Valid Cases	41				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.76.
b. Computed only for a 2x2 table

NKG2D は、NK 細胞の活性化リセプターとして知られているが、CD1 拘束性 $\gamma \delta$ T 細胞にも発現している。肺癌に CD1 が発現していることを認めたこと、さらに CD1 分子の発現と生存期間に有意の相関を認め、症例数の増加によって、相関はより顕著になった。CD8 陽性細胞と NKG2D 陽性細胞の存在から抗腫瘍免疫における CD1 脂質抗原提示系の腫瘍制御への関連が示唆された。



今回の研究では癌特異的な Lipid / Glycolipid の同定・関与は証明出来なかった。

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)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川島 徹生 (KAWASHIMA TETSUO)

日本医科大学・大学院医学研究科・特別
研究生

研究者番号：80386226

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：