
HLA class I 分子による効率的な抗原提示を目指した
頭頸部癌治療法の基礎的研究

16591695

平成 16 年～平成 17 年度科学研究費補助金
(基盤研究 (C)) 研究報告書

平成 18 年 3 月

研究代表者 荻野 武

旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

目次

はしがき	2
研究組織	3
交付決定額	3
研究発表	4
学会誌	
口頭発表	
研究成果	5

はしがき

HLA class I 抗原は細胞障害性 T 細胞 (CTL) が癌細胞を認識, 排除する際に癌特異的抗原を T 細胞に提示するという点で重要な役割を担っている。しかし, 多くの癌において HLA class I 抗原の発現は欠損または低下することが知られている。それは癌細胞が宿主の免疫監視機構から逃れるためのメカニズムとなり, その癌患者の予後を悪化させる原因となっている。したがって, この異常を是正することは, それ単独でも抗腫瘍効果を期待できるが, 癌特異的抗原や CTL を用いた癌特異的免疫療法との併用により格段に高い抗腫瘍効果が期待されるものと考えられる。このような癌細胞における HLA class I 分子による効率的な抗原提示を目指した治療法を開発する事が本研究の目的である。

平成 16、17 年度科学研究費補助金の助成のもとに行われた「HLA class I 分子による効率的な抗原提示を目指した頭頸部癌治療法の基礎的研究」は研究期間を終了し、研究成果をまとめる運びとなった。研究期間中に計画のすべてが達成されたわけではないが、いくつかの新しい知見が得られたものとする。最後に、本研究にご協力いただいた諸先生方に対し厚くお礼を申し上げます。

研究代表者 荻野 武

研究組織

研究代表者

荻野 武 (旭川医科大学助手 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座)

申請した研究者の他に下記の先生方のご協力を頂いたことを付記するとともに、厚くお礼を申し上げます。

原淵保明 (旭川医科大学教授 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座)

石井秀幸 (旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座)

森合重誉 (旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座)

Soldano Ferrone (Professor and chairman, Dept. Immunology, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY, USA)

交付決定額

	直接経費	間接経費	合計
平成 16 年度	2,000,000 円	0 円	2,000,000 円
平成 17 年度	1,600,000 円	0 円	1,600,000 円
総計	3,600,000 円	0 円	3,600,000 円

研究発表

(1) 学会誌

1. 荻野 武, 執行 寛, 石井秀幸, 長門利純, 片山昭公, 原渕保明. 喉頭癌組織におけるHLA class I 抗原と関連蛋白の発現解析. 耳鼻免疫アレルギー22: 200-1. 2004
2. 森合重誉, 石井秀幸, 荻野 武, 原渕保明. 下咽頭癌におけるパピローマウイルスの存在と宿主免疫系からの逃避機構の解析. 耳鼻免疫アレルギー23: 98-9. 2005
3. Wang X, Campoli M, Cho HS, Ogino T, Bandoh N, Shen J, Hur SY, Kageshita T, Ferrone S. A method to generate antigen-specific mAb capable of staining formalin-fixed, paraffin-embedded tissue sections. J Immunol Methods 299: 139-51, 2005
4. Bandoh N, Ogino T, Cho HS, Hur SY, Shen J, Wang X, Kato S, Miyokawa N, Harabuchi Y, Ferrone S. Development and characterization of human constitutive proteasome and immunoproteasome subunit-specific monoclonal antibodies. Tissue Antigens 66: 185-94, 2005
5. Lo'pez-Albaitero A, Nayak JV, Ogino T, Machandia A, Gooding W, DeLeo AB, Ferrone S, Ferris RL. Role of Antigen-Processing Machinery in the In Vitro Resistance of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Cells to Recognition by CTL. J Immunol. 176. 3402-9. 2006

(2) 口頭発表

1. 荻野 武, 執行 寛, 石井秀幸, 長門利純, 片山昭公, 原渕保明. 喉頭癌における HLA class I 抗原発現低下の患者予後におよぼす影響: 第 28 回日本頭頸部腫瘍学, 6.16-18, 2004, 福岡
2. 荻野 武, 石井秀幸, 片山昭公, 坂東伸幸, 三代川斉之, 原渕保明. 頭頸部癌における HLA class I 抗原発現低下の臨床的意義: 第 8 回基盤癌的癌免疫研究会総会, 7.15-16, 2004, 札幌
3. 荻野 武, 石井秀幸, 片山昭公, 三代川斉之, 原渕保明. 頭頸部癌における HLA class I 抗原発現低下の臨床的意義: 第 63 回日本癌学会, 9.29-10.1, 2004, 福岡
4. 荻野 武, 石井秀幸, 長峯正泰, 坂東伸幸, 原渕保明. 上咽頭癌における宿主免疫系からの回避メカニズム. 第 29 回日本頭頸部癌学会, 6.16-17, 2005, 東京
5. 森合重誉, 荻野 武, 石井秀幸, 原渕保明. 下咽頭癌におけるパピローマウイルスの存在と宿主免疫系からの逃避機構の解析: 第 23 回日耳鼻免疫アレルギー学会, 3.4-5, 2005, 岡山
6. 森合重誉, 荻野 武, 石井秀幸, 原渕 保明. 咽頭癌におけるパピローマウイルスの存在と宿主免疫系からの逃避機構の解析: 第 18 回日本口腔・咽頭科学会, 9.9-10, 2005, 旭川

研究成果

TAP1 およびプロテアソームサブユニット (LMP10、delta、MB1、Z) に対する抗体の作製を共同研究者の Dr. Ferrone (Roswell Park Cancer Institute, NY, USA) と共同で行った。それらは、ホルマリン固定組織でも使用可能であり、今後の研究に貢献するものとする (J Immunol Methods 2005, Tissue Antigens 2005)。

喉頭癌 63 例 (耳鼻免疫アレルギー 2004)、上咽頭癌 36 例、中咽頭癌 34 例、下咽頭癌 45 例 (耳鼻免疫アレルギー 2005) においてホルマリン固定組織を用いて、HLA class I 抗原と抗原提示に関与する分子の発現を免疫染色にて検討した。HLA class I 抗原はそれぞれの病変部において約 80% の症例において低下していた。また、喉頭癌、上咽頭癌において LMP2、TAP1、tapasin は約 70% の症例で低下していた。HLA class I 抗原の発現低下は喉頭癌、上咽頭癌の不良な臨床経過と関連していたが、中咽頭、下咽頭癌において関連はみられなかった。

頭頸部癌細胞株における HLA class I 抗原および抗原提示に関与する分子の発現に対する IFN- γ の効果についてフローサイトメーターを用いて解析した。HLA class I 抗原の発現は IFN- γ の存在下では HLA class I 抗原の発現が上昇し、LMP2、TAP1、tapasin の蛋白の発現も上昇した。また、IFN- γ の存在下では LMP2、LMP7、TAP1 と HLA class I 抗原の発現に相関が認められた。CTL との反応性に関しては、LMP2、TAP1、TAP2、tapasin の発現が低い細胞株は CTL に認識されにくく、それは IFN- γ の存在もしくは遺伝子導入による TAP1 の高発現によって回復した (J Immunol 2006)。

これらの結果から、HLA class I 抗原や抗原提示に関与する分子の発現低下は頭頸部癌における免疫回避機構になっており、抗原提示に関与する分子の発現を遺伝子導入による発現増強や IFN- γ を用いることによって HLA class I 抗原の発現を上昇もしくは CTL による認識を増強させることが可能で、その結果、免疫系から癌細胞は認識、排除されやすくなる可能性があると考えられた。