

# 論文内容要旨

論文題目

## Histological contact of tumor-infiltrating dendritic cells to regulatory T cells in carcinoma tissues

癌組織における腫瘍浸潤樹状細胞と制御性T細胞の組織学的接触

責任分野：消化器病態制御内科学 分野

氏名： 松田 剛

### 【内容要旨】(1,200字以内)

腫瘍免疫は、他の免疫反応と同様に、免疫反応と寛容の間のバランスの上で成り立っている。そのバランスでは、樹状細胞 (dendritic cell; DC) と制御性 T 細胞 (regulatory T cell; Treg) の間の相互作用が重要な役割を演じている。DC と Treg の間の情報交換には、サイトカインなどによる間接的なものと、細胞同士の直接的な接触によるものがある。しかし、癌組織の中でどの位の頻度で DC-Treg の接触が起こり、どんなサブタイプの DC が関与するか、そして細胞接触に関与する因子についてはほとんど不明である。本研究では、扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma; SCC)、腺癌 (adenocarcinoma; AC) と尿路癌 (urothelial carcinoma; UC) に浸潤する DC サブタイプ、Treg および DC-Treg 接触数について比較検討した。また、Treg 遊走に関与するケモカインと細胞の直接接触に関与する connexin (Cx43) の発現についても検討した。

【方法】 SCC (食道癌)、AC (胃癌) と UC (膀胱と尿管) の各々 30 例について、4 種類の DC マーカー (未熟 DC に対する DEC-205 と CD1a、成熟/活性化 DC に対する DC-LAMP と形質細胞様樹状細胞の前駆細胞に対する CD123) と、Treg のマーカーである Foxp3 との二重免疫染色を行った。また、CCR4<sup>+</sup>CCR8<sup>+</sup>Treg の遊走に関与するケモカイン CCL1 と CCL22 の発現と、gap junction の形成に関わる connexin 43 (Cx43) の発現についても免疫染色で検討した。

【結果】 いずれの癌組織でも、DC-LAMP<sup>+</sup> 成熟 DC や CD123<sup>+</sup> 細胞に比べて、DEC-205<sup>+</sup> や CD1a<sup>+</sup> 未熟 DC が高頻度に浸潤していた。SCC に比べ、AC では CD1a<sup>+</sup> DC の浸潤が有意に少なかった。UC に比べ、SCC や AC ではより多数の Treg の浸潤がみられた。いずれの癌組織でも Treg は未熟 DC と接触しやすい傾向にあったが、SCC に比べ AC では CD1a<sup>+</sup> DC-Treg 接触数は有意に少なかった。ケモカインのうち CCL1 は、AC の癌細胞上に発現されやすい傾向にあった。一部の CD1a<sup>+</sup> DC と Treg に Cx43 の発現を確認した。

【結論】 どの癌組織でも、DC-LAMP<sup>+</sup> 成熟 DC や CD123<sup>+</sup> 細胞に比べて、より多くの未熟 DC と未熟 DC-Treg 接触が観察されたが、SCC に比べ AC では CD1a<sup>+</sup> DC 浸潤数と CD1a<sup>+</sup> DC-Treg 接触数は有意に少なかった。これらのことは DC-Treg を介した腫瘍免疫は癌の組織型で異なる可能性を示唆した。また、AC の癌細胞における CCL1 の発現、および未熟 DC と Treg における Cx43 の発現が確認され、これらの因子が DC-Treg 接触に関与する可能性が示唆された。

平成 21 年 / 月 19 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 松田 剛

論文題目： Histological contact of tumor-infiltrating dendritic cells to  
regulatory T cells in carcinoma tissues  
(癌組織における腫瘍浸潤樹状細胞と制御性T細胞の組織学的接触)

審査委員：主審査委員

本山 第一



副審査委員

残尾 裕信



副審査委員

吉岡 厚心



審査終了日：平成 21 年 / 月 9 日

### 【 論文審査結果要旨 】

松田剛君は、腫瘍免疫も他の免疫反応と同様に免疫反応と寛容の間のバランスの上で成り立っているだろうと考え、そのバランスには樹状細胞 (dendritic cell: DC) と制御性 T 細胞 (Regulatory T cell: Treg) との相互作用が重要であろうと考えた。そして、DC と Treg との相互作用にはサイトカイン等を介するものもあるであろうが、これらの細胞同士の直接的な接触が重要であるはずであるとの仮説を立てた。しかしながら、実際の癌組織の中で DC と Treg とがどれくらいの頻度で直接接触しているのか、どのようなサブタイプの DC が接触に与っているのか等については、これまでほとんど明らかにされていなかった。そこで同君をこの点を明らかにすることを目的とした。

研究材料には食道の扁平上皮癌、胃の腺癌、膀胱と尿管の尿路上皮癌のそれぞれ 30 例を選び、研究方法には種々の DC のマーカーと Treg のマーカー及び Treg の遊走と接触に関わる蛋白について免疫組織学的に調べるという手段を用いた。その結果、いずれの癌組織においても、成熟型の DC よりも未熟型の DC の浸潤が多く見られ、未熟型の DC が Treg とより多く接触していた。Treg については、食道扁平上皮癌と胃腺癌で尿路上皮癌に比べてより多数浸潤していた。また、未熟型 DC の浸潤数と Treg との接触数は胃腺癌で食道扁平上皮癌に比べ有意に少なかった。これらのことより、松田君は、癌の発生部位・組織型により腫瘍免疫が異なる可能性があるかと推定した。さらに、胃腺癌細胞の多くに Treg 遊走因子 CCL1 が発現されていることから癌細胞自体の Treg への関与の可能性を、接触している DC と Treg の多くに接着分子 Connexin43 が検出されることから、接触におけるこの分子の関与の可能性をも結論の一つとしている。

本研究は癌に対する免疫療法の基礎的情報を資料するものであり、審査委員会は学位論文に相応しいものと結論した。

(1, 200字以内)