

研究機関名：東北大学

受付番号： 2016-1-453

研究課題名

肺癌および非結核性抗酸菌症患者の TCR レパートリーの解析および HLA の免疫寛容における役割

研究期間 西暦 2014 年 6 月（倫理委員会承認後）～ 2021 年 9 月

対象試料 当院呼吸器外科での手術において摘出された肺標本の凍結標本、パラフィン切片および血液サンプル。

■病理試料（対象臓器名 肺 ）

■生検試料（対象臓器名 肺 ）

■血液試料 遊離細胞 その他（ ）

上記試料の採取期間 西暦 2005 年 1 月～ 2014 年 5 月

意義、目的

肺癌に対する免疫療法は、臨床使用が緒に就いたところであるが、今後のさらなる発展が必要である。T 細胞は非自己やウイルスなどを認識し、免疫応答を起こすため腫瘍免疫に応用できると考えられており、悪性黒色腫では T 細胞を介した免疫療法で一定の成果もあげている。また、非結核性抗酸菌感染患者は近年徐々に増加してきており、多剤併用の抗生剤治療が標準治療として行われているが難治性であり、緩徐に進行していくケースが多い。CD4 陽性 T 細胞が減少する HIV 感染症患者では、非結核性抗酸菌症が悪化し播種性に広がるとの報告があり、非結核性抗酸菌症の免疫応答に T 細胞が関与していることが予想される。

一方、癌や感染症の進行には免疫寛容が大きく関っており、HLA の発現と免疫寛容との関連性が報告されている。そのため検索した HLA の遺伝子型と肺癌や非結核性抗酸菌症の進行や予後との関係を検索する。

本研究の目的は、新規に導入した次世代シーケンスを用いて、腫瘍周囲や非結核性抗酸菌結節周囲の T 細胞が発現する T 細胞レセプター (TCR) を網羅的に解析し、TCR レパートリーを明らかにすることにより、肺癌および非結核性抗酸菌症の新規治療に役立てることと、免疫寛容における HLA の役割について解明することにある。

一方、癌や感染症の進行には免疫寛容が大きく関っており、HLA の発現と免疫寛容との関連性が報告されている。そのため検索した HLA の遺伝子型と肺癌や非結核性抗酸菌症の進行や予後との関係を検索する。

方法（他の研究機関に試料・情報を提供する場合は、その旨も記載してください）

対象 2005年1月～2014年5月の間に当院呼吸器外科で手術を受け、遺伝子を含む研究に同意された肺癌および非結核性抗酸菌症患者の摘出肺および血液をサンプルとする。また、比較対象として健康診断において異常を指摘されなかった健常人から採取した血液をサンプルとする。

研究方法：

① 肺のパラフィン切片もしくは凍結標本を免疫染色もしくは抗体を使用しFACSを用いてHLA発現の度合いを調査。また、肺標本もしくはパラフィン切片から抽出したDNAからHLA遺伝子検索キットを用いて遺伝子検索を行う。HLA発現や遺伝子検索を行えられた結果と予後に相関がないか検索する。

② 肺のパラフィン切片もしくは凍結標本からmRNAを抽出し、逆転写でcDNAを合成。PCRで遺伝子を増幅後次世代シーケンスでどのようなT cell receptor (TCR)が発現しているかを検索。IMATのdateと照合しTCR repertoryを解析し、肺癌に特異的に発現するTCRを同定することができれば、TCRの3D構造から肺癌の抗原蛋白を導出する。

③ HLAの発現や遺伝子型と予後の関係の結果を、動物実験で検証する。

また、既存検体を用いた研究では、対照群として健康診断で異常を指摘されなかった健常人10人程度を公募で集め、血液サンプルからHLA型とHLA発現およびTCRレパートリーの解析を行う。

前向きに検体を採取する研究においては、採取した血液を正常対照として、HLA型やHLAの発現頻度、およびTCRレパートリーの解析を行う。臨床情報として最終症例の術後3年までの予後情報を解析に含めることを考慮して、2021年9月までの研究期間とする。また、対照群として健康診断で異常を指摘されなかった健常人10人程度を公募で集め、血液サンプルからHLA型とHLA発現およびTCRレパートリーの解析を行う。

問い合わせ等の窓口

実施責任者 小笠原 康悦

担当者 川上 徹

東北大学 加齢医学研究所 生体防御学分野

仙台市青葉区星陵町4-1

TEL 022-717-8579