



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Down-regulated expression of human leukocyte antigen class I heavy chains is linked to poor prognosis in non-small cell lung cancer [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	市之川, 一臣
Description	配架番号 : 2270
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12529号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65865
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Kazuomi_Ichinokawa_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 市 之 川 一 臣

主査 教授 松 野 吉 宏
審査担当者 副査 教授 秋 田 弘 俊
副査 教授 平 野 聡

学 位 論 文 題 名

Down-regulated expression of human leukocyte antigen class I heavy chains is linked to poor prognosis in non-small cell lung cancer.

（非小細胞肺癌において HLA class I H 鎖の発現低下は予後不良と相関している）

早期非小細胞肺癌の最も効果的な治療法は手術であるが、60%以上が再発する。MHC class I は、HLA class I H 鎖と $\beta 2$ ミクログロブリンで 2 量体を形成し、内在性抗原を提示する機能により細胞性免疫を誘導する。咽頭扁平上皮癌、膀胱癌において、腫瘍存在下で HLA class I を介した CD8 陽性 T 細胞浸潤として観察されている。

非小細胞肺癌症例における HLA class I 発現と予後について、様々な結果の報告がなされていた。今回、申請者は異種移植片（以下 Xenograft）を用いた定量的コントロール、腫瘍の heterogeneity を元にした新しい免疫染色分類を確立し、非小細胞肺癌における HLA class I 発現の程度と予後の関連を検討した。

免疫染色における HLA class I 発現頻度の予測と群分けのため、非小細胞肺癌株のウエスタンブロット（以下 W.B.）を施行した。次に、SCID マウスに肺癌細胞株を移植した Xenograft を用いて W.B. を行い、HLA class I 分子発現の確認を行い、さらに W.B. を反映する免疫染色の至適条件を決定した。肺癌細胞株 PC10 Xenograft を陽性対照、肺癌細胞株 LK2 Xenograft を陰性対照として用い、ヒト非小細胞肺癌 111 症例に対して、HLA class I H 鎖と $\beta 2$ ミクログロブリンの免疫染色を行った。免疫染色のパターンは正常肺胞上皮の発現を強発現、低発現、消失の 3 パターンに分類し、新たな定量的免疫染色分類を確立した。

その結果、HLA class I H 鎖が 10%以上消失している場合を発現低下と定義すると、その頻度は 27%（30 例）であった。全症例において HLA class I H 鎖発現が消失している症例は予後不良であり、さらに、stage I-II の症例においても予後が不良であった。HLA class I H 鎖発現と臨床病理学的因子との相関は認めなかった。多変量解析により、HLA class I H 鎖の 10%以上の消失は独立した予後不良因子として抽出された。一方、 $\beta 2$ ミクログロブリンが 10%以上消失している症例の頻度は 51.4%（57 例）であり、予後不良の傾向を認めた。HLA class I H 鎖分子発現消失は病理因子と相関を認めなかったことから、HLA class I H 鎖の発現低下は癌の進行には直接関連せず、術後の残存腫瘍の再発に関与している可能性が示唆された。

口頭発表に続き副査 秋田教授より HLA class I 発現低下した症例に対して、発現を再び高める方法について質問があった。IFN などを使用した臨床研究があるという示唆があった。

次に、免疫チェックポイント阻害薬（特に抗 PDL-1 抗体、抗 PD-1 抗体）と HLA class I と CTL との関係についての質問があった。現在肺癌領域には、抗 PDL-1 抗体が臨床で使用されており、今回の免疫染色法と手術検体を用いて術後の補助療法の検討する可能性がある。10% という少ない範囲での発現低下が予後と相関していたため、生検検体では検討することが難しい可能性がある」と回答した。

続いて主査 松野教授より HLA class I 低下のメカニズムと、どの時点で低下を認めるかについて質問があり、申請者は HLA class I には H 鎖のみが発現低下しているものがあることは判明しているが、その原因は不明である。最初から発現が低下していると仮定する癌幹細胞の概念があるが、この考え方には賛否両論があると回答した。次に、染色分類の再現性について質問があり、申請者、共同研究者、病理専門医の 3 名により検討し、再現性を認めた」と回答した。最後に H 鎖、 $\beta 2$ ミクログブリンの双方が発現低下した場合についての質問があり、申請者は H 鎖、 $\beta 2$ ミクログブリンの双方が発現低下を認めた群と認めていない群の予後を検討した結果、有意差は認めなかった」と回答した。

最後に副査 平野教授より、今回研究における免疫染色状態の新たな分類方法の発想について質問があった。申請者は定量的コントロールを設定し、腫瘍の heterogeneity を考慮した新しい分類法として、発現消失の程度を段階的に分けることで予後と相関するとの仮説をたて検討したところ、仮説に一致した結果を得たと回答した。次に、がんが有する他の免疫逃避機構と今回の HLA class I 分子の発現低下による免疫逃避との違いやバランスについての質問があった。申請者は、今回は検討は行っていないが、HLA class I による免疫制御機構と他の因子との関係は、今後の検討課題であると回答した。さらに、本研究結果を今後の臨床にどのように応用するかについての質問があったが、申請者は、腫瘍の heterogeneity を考慮した分類法のため、全腫瘍を観察しなければならない欠点がある。最終的には腫瘍の DNA、RNA、末梢血 DNA などを用いた網羅的がん遺伝子検査を用いて、少量の HLA Class I 発現低下を識別し、治療法を選択できるようになることが望まれる」と回答した。

いずれの質問に対してもほぼ的確に回答し、当該領域に関する深い見識と研究遂行能力を有することを示した。

審査員一同はこれらを総合的に評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有すると判定した。