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 entire text]
Author(s)	市之川, 一臣
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2270 他
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/2115/70934
Type	doctoral thesis
File Information	Kazuomi_Ichinokawa_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文の要約

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）

2017 年 3 月

北海道大学

市之川　一臣

学位論文の要約

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 ）

2017 年 3 月

北海道大学

市之川　一臣

【背景と目的】

非小細胞肺癌の最も効果的な治療法は外科的根治切除である．しかし，切除例の 60%以上が再発するとされている．免疫系は癌細胞を破壊，もしくは増大を抑制することにより腫瘍の成長を阻止しようと試みるが，多くのがん細胞は免疫機能から逃れ増大する．

MHC class Ⅰは，HLA class Ⅰ H 鎖とβ2 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ことで細胞性免疫を誘導する．さまざまな腫瘍（咽頭扁平上皮癌，膵癌，卵巣癌など）において，HLA class Ⅰを介した CD8 陽性 T 細胞の腫瘍への浸潤が観察されていることから，HLA class Ⅰの発現は腫瘍免疫においても重要な役割を果たしていると考えられている．

これまで非小細胞肺癌における HLA class Ⅰ発現と予後の関連については異なる報告がなされているが，その理由の一つとして標本，抗体，陽性対照が異なることが考えられる．今回、申請者は腫瘍の heterogeneity を考慮し，異種移植片を用いた定量的陽性，陰性のコントロールを使用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．

【対象と方法】

SCID マウスにヒト肺癌細胞株を移植した異種移植片（以下 Xenograft）作成した．その Xenograft を用いて Western Blot（以下 W.B.）による HLA class Ⅰ分子発現の確認を行い，さらに W.B.を反映する免疫組織化学的染色検討に用いる HLA class Ⅰ抗体の至適条件を決定した．肺癌細胞株 PC10 の Xenograft を陽性対照，肺癌細胞株 LK2 の 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β2 ミクログロブリンの免疫染色を行った．使用検体の対象は男性 72 名、女性 39 名であり，平均年齢は 62.7（36－80）歳．観察期間中央値は 60.9（4-100.7）ヶ月であり，43 例（38.7%）は観察期間中に死亡した．免疫染色のパターンを強発現（膜が正常肺胞上皮と同様に染色されたもの），低発現（膜が正常組織より弱く染色されたもの），発現消失（膜が全く染色されていないもの）の 3 つに分類した．さらに，各症例における発現パターンの割合を検討し，10%以上発現が消失した細胞を有する症例を HLA class Ⅰ H 鎖とβ2 ミクログロブリンの低下例と定義した．

【結果】

HLA class Ⅰ H 鎖の発現低下例（n = 30)の 5 年生存率は 67.1%であり，非低下例群（n = 81）の 45.1%に比べて予後不良(p=0.04)であった．一方、Stage で亜分類した場合，stage I-II 群 における HLA class Ⅰ H 鎖発現低下群は予後不良であった（5 年生存率： 78.7% vs. 52.4 %）(p=0.01）が，stage II-IIIA 群においては予後に差は認めなかった(5 年生存率 38.8% v.s.10.0%, p=0.10)．また，

HLA class Ⅰ H 鎖発現の有無と各臨床病理学的因子との相関は認めなかった．多変量解

析では，HLA class Ⅰ H鎖発現低下群は独立した予後不良因子として抽出された(p=0.03)．一方，β2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，5年生存率67.1%，消失していない症例の5年生存率45.1%と比較し，予後不良の傾向を認めた（p=0.09)．

【結語】

HLA class IH鎖の発現低下は非小細胞肺癌術後において再発に関与している可能性が示唆された．