

HLA 班報告

班長 生越喬二

HLA 抗原を測定する意義

現在、癌治療効果は、アポトーシスの誘導の過多によって決定されると考えられるようになってきた。基礎分野で検討されている、癌細胞の癌遺伝子、癌抑制遺伝子から癌治療の効果を予測するには、二つの障害を乗り越えなければならない。一つには、癌(癌細胞)の heterogeneity はどのようにアポトーシスと関与しているのか、癌細胞のなかに存在する遺伝子(癌遺伝子、癌抑制遺伝子を含めた)は経時的にダイナミックに変化していると考えられるので、ある時点(手術標本など)での遺伝子情報または遺伝子変化の情報がその後の治療効果にどのように関与してくるのか、特に、外科治療で癌が切除された状態では、切除された時点での遺伝子情報が、その後に行われる治療にどのように関与しているか、担癌生体にとってどのような意味があるか、などの質問に対する答えが現在基礎分野から出てきていない。

HLA 班研究は、それに比し、正常リンパ球を対象に検討してきたため、癌(細胞)を取り扱っている基礎分野の研究者には、受け入れられなかった感がある。HLA 抗原から、日本人は数量化Ⅲ類を使って HLA 抗原の発現頻度から四つのタイプに分類できた(ちなみに欧米では分類不能であった。マウスにたとえれば、日本人は syngeneic

mice が 4 匹住んでいることになり、外国では allogeneic mice が多数住んでいることになる)¹⁾。このことは、日本で検討されている治療効果は、基礎実験で検討された結果と対比検討できると考えられる。しかし、日本で比較対照試験を行う場合には、この点に留意しなければならない。すなわち、controlled された case であっても、抽出方法によっては、genetic には control されていない可能性が考えられる。そのために、ある治療で A 地区では有意の差があり有効な治療であるデータが示されたり、B 地区で行った結果では有意の差がなかったというデータが示されることがありえると考えられる。外国から、日本人のデータは信用ならないといわれることがあるのもうなずける。

一方、このような特徴をもっている日本人の癌治療の効果を検討するためには、経時的に変化しないと考えられている、生体の監視機構でもある MHC を検討することは、癌の heterogeneity や癌細胞のダイナミックな変化にも対応して考えられるので、患者個人個人の病態に合った治療を行うことやその病態を把握した(いわゆる癌(細胞)に対する治療ではなく、担癌生体(ヒト)に対する治療)治療法の開発につながるものと考えている。すなわち、癌治療を考える場合には“点”(または平面的な事象)のみを考えるのではなく“線”(または立体的、時間的事象)としてとらえられる病態を検討すべきと考える。癌遺伝子、癌抑制遺伝子の研究は癌発生の予防には絶大な効果が期待

¹⁾ Hayashi F, et al. Ann Cancer Res Ther, 3(2) : 117-120, 1994.

表1 日本癌病態治療研究会 HLA 班2次研究登録者数一覧

1998/1/30 現在

施設番号	施設名	胃		大腸		合計	除外例
		採血者数	本登録数	採血者数	本登録数		
101	弘前大学第1外科	5	2			5	
102	弘前大学第2外科					0	
103	福島県立医科大学第2外科	8	6			8	
106	宮城県立がんセンター外科					0	
107	群馬大学第1外科	2	2	4		6	
108	筑波大学外科	2	2			2	
109	千葉大学第2外科	5	2			5	
110	東海大学第2外科	165	55	1	1	166	
112	東京大学第1外科					0	
115	東京医科大学第3外科	2	2			2	
116	東京女子医科大学第2外科					0	
117	東京女子医科大学第2病院外科	2	0			2	
120	岐阜大学第2外科	2	2			2	
121	藤田保健衛生大学第2教育病院外科					0	
122	滋賀医科大学第1外科					0	
124	大阪市立大学第1外科	4	1			4	
126	近畿大学第1外科					0	
128	熊本大学第2外科	3	1			3	
130	自治医科大学大宮医療センター外科					0	
131	島根医科大学第1外科					0	
201	愛知医科大学第1外科	5	0	2	1	7	
202	旭川医科大学第2外科	14	10	1	1	15	1
203	岡山大学第1外科	2	1	2	2	4	
204	関西医科大学第2外科	3	2			3	
229	関西医科大学男山病院外科	1	1			1	
205	岐阜大学第1外科	1				1	
206	京都警察病院外科	4	4			4	
207	京都大学第1外科	1	1			1	
208	京都大学第2外科					0	
209	京都府立医科大学第2外科	1	1			1	
210	慶応義塾大学外科	2	1			2	
211	県立愛知病院外科	5	5			5	
212	山口大学第2外科	2	2	2	1	4	
213	自治医科大学消化器一般外科	3	1			3	
214	鹿児島大学第1外科	1	1			1	
215	順天堂大学浦安病院外科	3	3			3	
216	聖マリアンナ医科大学第1外科	4	4			4	
217	大阪医科大学一般消化器外科					0	
218	大阪大学腫瘍外科					0	
219	大阪府立成人病センター外科	3	2			3	
220	朝日大学歯学部付属村上記念病院外科			2	2	2	
221	長崎大学第1外科	1	1			1	
222	帝京大学市原病院外科	5	4	5	5	10	
223	都立駒込病院外科					0	
224	東京女子医科大学消化器病センター外科	1	1			1	
225	奈良県立医科大学第1外科	3	2			3	
226	日本医科大学第1外科	3	1	1		4	
119	浜松医科大学第2外科	1	1			1	
227	名古屋市立大学第2外科	4	1	1	1	5	
228	名古屋大学第2外科					0	
118	東邦大学大橋病院第3外科	3	3			3	
	合計	276	128	21	14	297	1

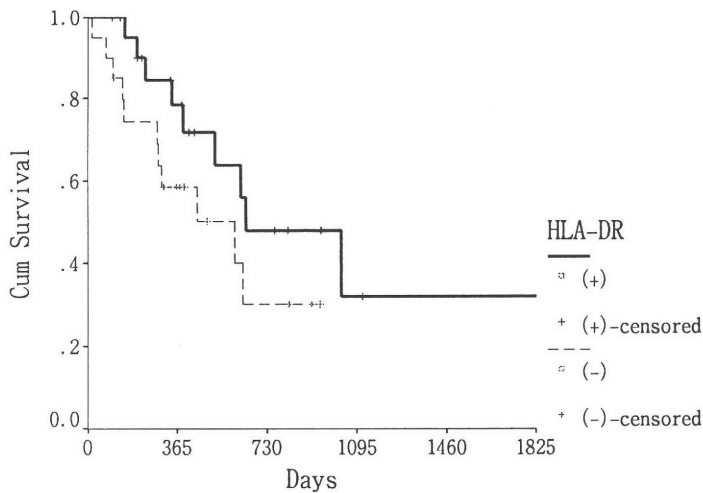


図1 HLA-DR と生存曲線

表2

	HLA type				Total
	type 1	type 2	type 3	type 4	
HLA-DR(-)	8 (34.8)	1 (16.7)	6 (85.7)	3 (50.0)	18
(+)	15 (65.2)	5 (83.3)	1 (14.3)	3 (50.0)	24
Total	23	6	7	6	42

されると考えられるが、ヒトの癌治療に関しては、生体宿主側からの病態解明が重要であると考えられる。

HLA 班2次研究は平成10年1月31日現在、表1に示すごとく、胃癌では276例でHLA抗原が検査され、128例が登録された。大腸癌では21例で検査され、14例が登録された。現在までに、1次研究と合わせると、HLA抗原を測定した症例は960例で、登録症例は、胃癌では441例、大

腸癌では66例である。平成10年2月19日に中間検討会が開催され、本研究は、平成10年6月まで登録し、経過観察を行う予定である(文責：生越喬二)。

胃癌細胞におけるHLA抗原の発現

抗HLAクラスI抗体(A, B, C)としてW6/32抗体、抗HLA-DR抗体としてHU-20(monomorphic)を用いて、胃癌症例41を免疫組織学的に検討した。HLA-A, B, C抗原の陽性率は98%、HLA-DR抗原の陽性率は55%であった。生存率では差が見られなかったが(図1)、HLA type 2とtype 3との間で差が認められている。すなわち、type 2ではHLA-DR陽性例が多く、逆に、type 3では陽性例が少なかった(表2)。癌治療の効果に関与する可能性が考えられた。今後、症例を増やして検討したい。(文責：竹内利直、生越喬二)