

(様式4)

学位論文の内容の要旨

佐藤 浩央 印

(学位論文のタイトル)

HLA class I expression and its alteration by preoperative hyperthermo-chemoradiotherapy
in patients with rectal cancer

(術前温熱化学放射線療法が施行された直腸癌におけるHLA class Iの発現と変化)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

【目的】

従来、宿主の抗腫瘍免疫は癌治療において重要な役割を担っており、様々な癌においてHuman leukocyte antigen (HLA) class Iの高発現例は低発現例よりも予後良好であると報告されている。放射線治療においても、HLA class Iによる腫瘍抗原の提示や、細胞障害性Tリンパ球 (Cytotoxic T lymphocyte: CTL) による腫瘍細胞の認識・排除のもつ役割が明らかになってきている。放射線治療の抗腫瘍効果は主に、DNA損傷による細胞死によりもたらされると考えられていたが、近年、抗腫瘍効果の一つとして、HLA class IやCTLを介する抗腫瘍免疫の活性化が局所制御の向上に寄与する事が報告されている。

本研究では、局所進行直腸癌に対し術前温熱化学放射線治療 (Hyperthermo-chemoradiotherapy: HCRT) を施行した検体を用い、治療前後のHLA class I発現の変化と、予後との相関について検討した。

【対象と方法】

対象は群馬大学医学部附属病院にて2003年から2011年に術前HCRTを施行した局所進行直腸癌患者78名で、治療開始時年齢中央値は64歳 (33-85歳)、治療開始時の臨床病期はI : II : III = 4 : 18 : 56 (TNM分類, UICC, 第7版) であった。

放射線治療は、10MVX線を用いた2~4門照射により骨盤部へ総線量40~54Gyを投与し、同時併用化学療法は、74例で5-fluorouracil + Levofolinate、3例でUFT + leucovorin、1例でCapecitabineを投与した。温熱療法はThermotron RF-8を用い、週1回、合計2-6回行った。HCRT終了から手術までの期間の中央値は10週 (1-54週) であった。

対象患者のHCRT前生検検体および術後検体を用いて免疫組織化学染色 (酵素抗体法) を行った。HLA class I発現は、HLA class I陽性腫瘍細胞の割合によりGrade 0 : 10%未満、1 : 10-50%、2 : 50-90%、3 : 90%以上の4段階で評価した。予後との相関については、Grade0、1を低発現群、Grade2、3を高発現群として検討した。

【結果】

HLA class I発現は、HCRT前の検体では Grade 0 : 1 : 2 : 3 がそれぞれ 19 : 58 : 1 : 0例であり、HCRT後の手術摘出検体では Grade 0 : 1 : 2 : 3 がそれぞれ 6 : 27 : 7 : 12例であった。HCRTにより病理学的完全奏功を得た26例の手術摘出検体は、腫瘍組織の消失のため評価できなかった。また、HCRTによるHLA class I発現の変化は発現増強、不変、発現低下がそれぞれ29、27、3例で、術後検体で有意に増強していた。

HCRT前検体では78例中77例が低発現群であり、予後との相関は評価できなかった。術後検体における5年全生存率 (OS)、局所制御率 (LC)、無転移生存率 (DMFS) はそれぞれ、低発現群で76%、94%、76%、高発現群で79%、74%、79%であり、いずれも有意差を認めなかった。56例のIII期症例に限って検討すると、OS、LC、DMFSはそれぞれ、低発現群で70%、100%、70%、高発現群で92%、77%、85%であり、OSとDMFSは高発現群で経過良好な傾向を認めた ($p=0.13$, $p=0.28$)。一方LCは高発現群が有意に不良であった。多変量解

析ではHLA class I発現はいずれにも有意な相関を認めなかった。

【考察】

Speetjensらの直腸癌患者でのHLA class I発現と照射の関係についての報告では、非照射群でもHLA class I高発現（陽性率50%以上）の頻度は50%以上であり、本研究では、HCRT前検体での高発現が1例（1%）のみであった。この相違の原因として、染色に用いた一次抗体の違いや、判定精度の限界が影響した可能性が考えられる。またIII期病変の割合が、本研究では72%、Speetjensらの報告では35%であり、進行癌ほど免疫抵抗性の傾向にあるとする“Immunoediting”の概念が影響している可能性が考えられる。

放射線によるHLA class I発現の増強については、*in vitro*での研究は報告があるが、臨床報告は認められない。Speetjensらは直腸癌患者において照射群と非照射群を比較し、両群間での発現に有意差を認めなかったと報告している。一方、本研究では、同一症例においてHCRTによるHLA class Iの発現が増強することを明らかにした。照射によるHLA class I発現の増強についてReitsらは、ヒトメラノーマ細胞や、マウスに移植した腎細胞および皮下組織において線量依存的にHLA class I発現が増強する事を明らかにした。今後のさらなる研究により、HLA class I発現の低下により免疫抵抗性を獲得した腫瘍に対して、放射線治療を含む治療方法と免疫療法の併用が有効となる可能性が示唆される。

また、温熱療法や化学療法によるHLA class I発現増強も報告されている。本研究はHCRTによりHLA class I発現が有意に増強することを明らかにした初めての報告であるが、本研究の治療は照射、温熱療法、化学療法の併用であり、三者が相乗的にHLA class I発現を増強させた可能性がある。そのため、メカニズムを明らかにするためには、より詳細な研究が必要である。

本研究はこれまでの報告とは異なり、HLA class I高発現群での優位な予後の改善は認めなかった。この原因としては、臨床レベルでの予後への影響はHLA class Iやそれを介した免疫作用よりも手術の影響が強いと考えられること、また免疫は非常に複雑な系統でありHLA class IIに関する反応だけでは予後の改善には不十分であること、56例という症例数が有意差を検討するには不十分であった可能性などが考えられる。そのため、HLA class I発現と直腸癌患者の予後との関係を明らかにするためには、さらなる研究が求められる。

結論として、直腸癌のHLA class I発現はHCRTにより有意に亢進したが、予後には影響しなかった。