

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

佐藤浩央 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目

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)

PLOS ONE volume 9, issue 9, e108122. 2014.

Hiro Sato, Yoshiyuki Suzuki, Munenori Ide, Toshihide Katoh, Shin-ei Noda, Ken Ando,
Takahiro Oike, Yuya Yoshimoto, Noriyuki Okonogi, Kousaku Mimura, Takayuki Asao,
Hiroyuki Kuwano, Takashi Nakano

論文の要旨及び判定理由

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、細胞傷害性Tリンパ球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おり、これら抗腫瘍免疫の活性化が治療成績の向上に寄与する事が報告されている。これまでin vitroやin vivoで照射によるHLA class I発現増強が報告されているが、臨床での報告はない。

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。

当院で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。術後検体は、病理学的完全奏功（pathological CR: pCR）を得た26例を除いた52例を対象とした。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、Grade 0、1を低発現群、Grade 2、3を高発現群として検討した。

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。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26、23、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、高発現群と低発現群間での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、いずれも有意差を認めなかった。III期症例に限って検討すると、OSとDMFSは高発現群で経過良好な傾向を認めたが（ $p=0.13$, $p=0.28$ ）、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。

In vitroやマウスモデルでは、放射線治療だけでなく、温熱療法や化学療法によるHLA class I発現増強が報告されている。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、照射、温熱療法、化学療法の併用での結果であり、三者が相乗的

にHLA class I発現を増強させた可能性もある。

また本研究で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、免疫は非常に複雑な系統でありHLA class I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例という症例数が予後との検討には不十分であった可能性、さらに、治療後HLA class I発現と予後の相関の検討では、HCRTでのpCR群が検討から外れてしまうことも要因と考えられる。なお今回の結果は、HCRTの有用性を否定するものではない。

本研究により、直腸癌のHLA class I発現はHCRTにより有意に増強することが明らかとなった。これは臨床検体においてHCRTによりHLA class I発現の増強を明らかにした初めての報告であり、腫瘍免疫における新しい知見と認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（平成26年11月11日）

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 病態病理学分野担任	横尾 英明	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 放射線診断核医学分野担任	対馬 義人	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 公衆衛生学分野担任	小山 洋	印

参考論文

1. Radiotherapy-induced anti-tumor immunity contributes to the therapeutic efficacy of irradiation and can be augmented by CTLA-4 blockade in a mouse model.
(マウスモデルにおいて、放射線治療誘導性抗腫瘍免疫は放射線治療効果に寄与し、またCTLA-4ブロックによって増強される)
PLoS One. volume 9, issue 3, e92572 2014.
Yoshimoto Y, Suzuki Y, Mimura K, Ando K, Oike T, Sato H, Okonogi N, Maruyama T, Izawa S, Noda S, Fujii H, Kono K, Nakano T
2. Changes in Bone Mineral Density in Uterine Cervical Cancer Patients After Radiation Therapy
(子宮頸癌患者における放射線治療後の骨密度の変化)
International Journal of Radiation Oncology Biology. Physics Dec 1; 87(5): 968-74, 2013.
Okonogi N, Saitoh J, Suzuki Y, Noda S, Ohno T, Oike T, Ohkubo Y, Ando K, Sato H, Nakano T
3. Comparison of hematological toxicities between innovator and generic cisplatin formulations in cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy
(同時併用化学放射線治療を用いた子宮頸癌患者における、新薬とジェネリックシスプラチンの血液毒性の比較)
Journal of Radiation Research. May; 54(3): 474-8, 2013.
Oike T, Ohno T, Noda S, Sato H, Tamaki T, Kiyohara H, Ando K, Nakano T

（様式6, 2頁目）

最終試験の結果の要旨

HLA class Iの発現と予後の関係について、および腫瘍の増殖における免疫抵抗性について
試問し満足すべき解答を得た。

（平成26年11月11日）

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科） 腫瘍放射線学分野担任	中野 隆史	印
群馬大学教授（医学系研究科） 病態総合外科学分野担任	桑野 博行	印

試験科目

主専攻分野	腫瘍放射線学	A
副専攻分野	病態総合外科学	A