

研究速報

免疫組織染色における胃癌患者の HLA-class-I 抗原の陽性率

北海道大学第1外科, 国立病院機構西札幌病院外科*

佐藤 裕二 前田 好章 正村 裕紀 本間 重紀
 近藤 正男 高橋 典彦 宇根 良衛* 藤堂 省

目的: 特異的免疫療法である peptide-vaccine 療法は, 効果を得るために腫瘍細胞の humam histocompatibility leukocyte antigen (以下, HLA)-class-I, 8~10 個のアミノ酸からなる peptide と T cell receptor (以下, TCR) による抗原認識が必要である。しかし, 腫瘍の HLA-class-I 分子 (以下, HLA-class-I) が消失する症例では, この治療が無効である。この点から, 胃癌症例で HLA-class-I の陽性率を免疫組織染色より検討した。

対象と方法: 対象は胃癌ホルマリン固定標本 55 例である。臨床病理学的事項の記載は, 胃癌取扱い規約第 13 版に基づいた。免疫組織学的染色は高分子ポリマー法で, 1 次抗体は HLA class I 抗体 (Mouse monoclonal anti-human, Hokudo, Sapporo, Japan), 2 次抗体は ChemMate envision (Rabbit polyclonal anti-mouse, Dako Cytomation, Boston, MA) であった。判定は, 鏡検で陽性染色域 10% 未満 (-), 10-49% (+), 50% 以上 (++) の 3 段階とした。陽性コントロールは, 大腸癌切除標本の正常組織, 陰性コントロールは, 反応中で 1 次抗体を除いた。判定は病理医 1 名と臨床医 1 名で行い, 組織中に腫瘍細胞が少ないか染色ムラの例は, 除外した。

結果: 判定不能は 3 例であった。これら 3 例を除く 52 例は, (-) 8, (+) 17, (++) 27 で (+) と (++) を合わせた陽性率は 84.6% であった。その組織型別陽性比率は, pap 3/3, tub1 4/6, tub2/5/7, por1 9/10, por 2/16/18, sig 1/1, muc 3/3, AFP 産生腺癌 3/4 であった。深達度別陽性比率では, T1 4/8, T2 14/17, T3 21/22, T4 5/5 で, T1, T2 と T3, T4 で比較すると T3, T4 群に陽性率が高かった (Table 1)。Stage 別では, IA 4/7, IB 3/4, II 6/7, IIIB 6/6, IV 25/28 であった。

考察: 癌細胞と TCR の反応を構成する主な因子は, HLA-class-I, beta-2-microglobulin, 癌抗原 peptide, HLA-class-II 分子, マクロファージや dendritic cell, CD3・CD4・CD8 リンパ球などがある。これらの因子の消失により cytotoxic T lymphocyte (以下, CTL) を用いた免疫療法の効果は消失または減弱する。実際に我々は癌 peptide-vaccine 療法で CTL 増加や peptide 特異的抗体が増加する症例に, 生存率が延長することを示した¹⁾²⁾。癌細胞の免疫機構からエスケープ現象の一つとして HLA の消失はよく知られた現象³⁾であり, 悪性黒色腫や胃, 大腸, 乳腺, 卵巣, 腎などの癌で報告があるが, ホルマリン固定標本を用いた免疫染色の報告はない。Heterogeneity な癌細胞の中で, HLA-class-I 陰性による免疫監視機構からの逃避は, 癌の比較的早い時期で多いことが推察された。

Table 1 The relationship between the expression of HLA-class-I antigen by immunostaining and the depth of tumor invasion

Immunostaining		-	+	++
T1	m	2	3	1
	sm	2	0	0
T2	mp	1	3	3
	ss	2	2	6
Subtotal		7	18	
T3	se	1	7	14
T4	si	0	2	3
Subtotal		1	26	
Total		8	17	27

The number of positive cells in tumor tissues was determined semiquantitatively and expressed as: (-), positive staining with < 10% of positive cells; (+), moderate positive staining with < 50%; (++) , strong positive staining with 50% or more. *Statistically significant at $P < 0.05$ by Fisher's exact probability test

Key word: HLA-class-I

文献: 1) Sato Y, Shomura H, Maeda Y et al : Immunological evaluation of peptide vaccination for patients with gastric cancer based on pre-existing cellular response to peptide. *Cancer Sci* **94** : 802-808, 2003 2) Mine T, Sato Y, Noguchi M et al : Humoral response to peptide correlate with over all survival in advanced cancer patients vaccinated with peptides based on pre-existing, peptide-specific cellular responses. *Clin Cancer Res* **10** : 929-937, 2004 3) Kageshita T, Hirai S, Ono T et al : Down-regulation of HLA class I antigen-processing molecules in malignant melanoma. *Am J Pathol* **154** : 745-754, 1999

The Positive Rates of HLA-class-I Antigen in the Patients with Gastric Cancer Based on Immunohistochemical Staining

Yuji Sato, Yosiaki Maeda, Hiroki Shomura, Shigenori Honnma, Masao Kondo, Norihiko Takahashi, Yoshie Une* and Satoru Todo

First Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine

Department of Surgery, West Sapporo National Hospital*

<2007年3月28日受理>別刷請求先: 佐藤 裕二 〒166-8588

©2007 The Japanese Society of Gastroenterological Surgery

杉並区阿佐谷北 1-7-3 河北総合病院外科

Journal Web Site : <http://www.jsgs.or.jp/journal/>