

学位授与番号：乙 3226 号

氏 名：佐々木 敏行

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 6 月 27 日

学位論文名：

Gastric cancer progression may involve a shift in HLA-E profile from an intact heterodimer to β 2-microglobulin-free monomer.

（胃癌進行において HLA-E は安定型二量体から β 2 ミクログロブリンの欠損した単量体へ変化する）

学位論文審査委員長：教授 矢野真吾

学位論文審査委員：教授 池上雅博 教授 炭山和毅

論文要旨

氏名	佐々木 敏行	指導教授名	矢永 勝彦
主論文			
<p>Gastric cancer progression may involve a shift in HLA-E profile from an intact heterodimer to β2-microglobulin-free monomer (胃癌進行において HLA-E は安定型二量体から β2 ミクログロブリンの欠損した単量体へ変化する)</p> <p>Toshiyuki Sasaki, Mepur H. Ravindranath, Paul I. Terasaki, Maria Cecilia Freitas, Satoru Kawakita and Vadim Jacaud International Journal of Cancer: 134, 1558-1570, 2014.</p>			
要旨			
<p>【背景・目的】胃癌細胞は HLA-E を発現していることが知られており、腫瘍の免疫寛容に参与しているとされている。既存の抗 HLA-E 抗体である MEM-E02 は、HLA クラス Ia と交差反応を有し、変異型 HLA を認識するため、正確な HLA-E の同定は困難である。今回、すべての HLA-E を認識する単一特異抗体 (TFL-033) を開発し、同抗体を使用して、腫瘍細胞表面の HLA-E の発現形式、腫瘍進行における HLA-E の構造変化を確認するとともに、HLA-E の腫瘍進行における役割を明らかにする。</p> <p>【方法】まず、フローサイトメトリーを用い、MEM-E02 と TFL-033 の HLA に対する反応性を検証した。次に、原発胃癌組織 70 例、転移性胃癌組織 40 例、正常胃粘膜 78 例 (Tissue microarray) に対し、MEM-E02 と TFL-033 を用いた免疫染色を行い HLA-E の発現を検討した。さらに、炎症誘発性サイトカインであるインターフェロン γ の HLA-E に対するアップレギュレーションを調べる目的に、インターフェロン暴露濃度の異なる胃癌細胞株を培養後、フローサイトメトリーで細胞表面の HLA-E を測定した。</p> <p>【結果】MEM-E02 は HLA-A,B,Cw と交差反応を示したが、TFL-033 は HLA-E への単一特異反応を示した。正常胃粘膜では安定型 HLA-E がほぼ 100% 発現したが、胃癌細胞では HLA-E の発現が減少していた。また、腫瘍が進行するほど変異型 HLA-E の発現頻度が上昇する傾向がみられた。インターフェロン γ は容量依存性に HLA-E の発現を増幅させた。</p> <p>【結論】TFL-033 と MEM-E02 の 2 種の抗体を使用することで、今まで明らかでなかった細胞表面の HLA-E の存在形式を示した。腫瘍形成、進行中に起こる HLA-E の構造変化を明らかにしたことで、腫瘍進行における HLA-E の機能を検討する足掛かりとなった。また、HLA-E の発現をインターフェロン γ で調節できることから、それにより腫瘍進行を抑制できる可能性が示唆された。</p>			

学位論文審査結果の要旨

佐々木敏行氏の学位申請論文は、主論文1編よりなり、主論文のタイトルは、「Gastric cancer progression may involve a shift in HLA-E profile from an intact heterodimer to β 2-microglobulin-free monomer (胃癌進行において HLA-E は安定型二量体から β 2 ミクログロブリンの欠損した単量体へ変化する)」と題するもので、2014年に *International Journal of Cancer* 誌に発表された。この研究は外科学講座の矢永勝彦教授の指導によるものである。以下に論文審査委員会の結果を報告する。

本申請に対し平成30年5月28日、池上雅博教授、炭山和毅教授ご臨席のもと公開審査会を開催した。

本研究は、胃癌組織における HLA-E を TFL-033 と MEM-E02 の2種の抗体を用いて HLA-E の構造変化を解析し、また胃癌細胞株に炎症誘導性サイトカインであるインターフェロン γ が用量依存的に HLA-E 発現を増幅させることを示したものである。公開審査会では佐々木氏の口頭発表後、質疑応答を行った。席上、1) 安定型 HLA と変異型 HLA の生物学的意義は何か、2) HLA-E の発現は細胞傷害性 T 細胞の機能にどのように作用するのか、3) 胃粘膜において HLA クラス Ia 分子の機能は何か、4) MEM-2 抗体は HLA-E と HLA クラス Ia を認識するのに、TFL-033 陽性・MEM 陽性を変異型 HLA-E と断定してよいのか、5) 胃癌細胞においてインターフェロン γ が HLA-E の発現を増加させる機序は何か、6) 正常の胃粘膜に対してインターフェロン γ は HLA の発現にどう作用するのか、7) HLA-E 分子の形質転換を評価することにより癌診断の補助となるのかなど多数の質問と指摘があった。しかし、佐々木氏はそれぞれに対してご本人の見解に文献的考察を加えて回答し、活発な議論を行った。本研究は正常胃粘膜と胃癌細胞において安定型 HLA-E と変異型 HLA-E の発現を比較した最初の報告である。この研究で、TFL-033 は HLA-E を特異的に検出することを明らかにし、胃癌の進行において HLA-E は安定型二量体から β 2 ミクログロブリンの欠損した単量体へ構造を変化することが示された。また胃癌細胞株においてインターフェロン γ は用量依存的に HLA-E が増幅することを指摘したところに、従来の報告と一線を画す新規性があった。この点を評価し、慎重審議の結果、学位論文として十分価値のあるものと認めた次第である。