

氏名	増田 浩三
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3313 号
学位授与の日付	平成19年3月23日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Loss or down-regulation of HLA class I expression at the allelic level in freshly isolated leukemic blasts (白血病細胞におけるHLAクラスIの発現欠失・低下についての検討)
--------	--

論文審査委員	教授 岩月 啓氏 教授 中山 睿一 助教授 近藤 英作
--------	-----------------------------

### 学位論文内容の要旨

がん細胞が免疫監視機構を回避する機序となりうる HLA クラス I 分子の発現欠失・低下は固形がんでは高頻度に認められるが、血液系腫瘍においては十分に検討されていない。本研究では白血病細胞株、白血病患者末梢血及び骨髄から得られた新鮮白血病細胞を用いて、その発現について検討した。

9種類の白血病細胞株の HLA クラス I 遺伝子のタイピングを行ったところ、HL-60 では HLA-A, -B, -C いずれも 1つのアレルしか検出されなかった。核型分析では第 6 染色体上の欠失を認めなかったため、HLA 領域の loss of heterozygosity (LOH)の有無をマイクロサテライト法で調べたところ、LOHによるハプロタイプ欠失が強く示唆された。

次に白血病患者から採取した 44 検体の白血病細胞において HLA クラス I 分子およびアレル特異的 HLA-A 分子の発現をフローサイトメトリー法にて検討した。その結果、初診時では 39 例中 3 例 (7.7%)、再発時では 5 例中 2 例 (40%) に発現低下が認められた。

初診時と再発時を比較検討可能であった症例では、初診時には正常であった HLA-A2 の発現が再発時には低下しており、さらにこの再発時の白血病細胞をインターフェロン (IFN)- $\gamma$ 存在下で 48 時間培養するとその発現が回復した。

本研究により白血病細胞株において HLA 分子の発現欠失・低下の機序の一つとして HLA 領域の LOH が起こりうることを示唆された。しかし、HLA クラス I 分子の発現欠失・低下の頻度は、固形がんに比べ低かった。また、白血病患者においては HLA クラス I 発現の欠失・低下が再発をきたす要因の一つとして関わっており、IFN 等のサイトカインを併用した免疫療法が有効である可能性が示唆された。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、白血病細胞株および患者から得られた新鮮白血病細胞の HLA 遺伝子とその発現異常を検討し、癌細胞が免疫監視機構を回避する機序について考察したものである。9種類の白血病細胞株の HLA 遺伝子をマイクロサテライト法で検索すると、LOHによるハプロタイプ欠失を示唆する所見がいくつかの細胞株でみられた。白血病患者から採取した 44 検体のうち、初発時の 39 検体では 3 検体 (7.7%) に HLA クラス I 分子発現低下がみられるのみであったが、再発時の 5 検体では 2 例 (40%) に発現低下がみられた。初発時と再発時のペアで検索できた 1 例では、再発時に腫瘍細胞の HLA クラス I 分子発現低下がみられ、その低下はインターフェロン  $\gamma$  添加によって回復した。

本研究により、白血病細胞株では HLA 領域欠失による HLA 分子発現異常が起き得るが、患者から分離した新鮮検体では遺伝子異常は少ないにもかかわらず、HLA クラス I 分子発現低下が生じ、特に再発時には顕著であることが示された。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。